

---

Identifizierung und Synthese sekundärer Metabolite  
aus marinen Bakterien

Der Fakultät für Lebenswissenschaften  
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina  
zu Braunschweig  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Paul Anton Sobik  
aus Beuthen / Polen

---

1. Referent:	Professor Dr. Stefan Schulz
2. Referentin:	Professor Dr. Monika Mazik
eingereicht am:	22.10.2008
mündliche Prüfung (Disputation) am:	16.01.2009

Druckjahr 2009

## **Vorveröffentlichungen der Dissertation**

Teile dieser Arbeit wurden mit Genehmigung des Fachbereiches für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

### **Publikationen**

Sobik, Paul; Grunenberg, Jörg; Böröczky, Katalin; Laatsch, Hartmut; Wagner-Döbler, Irene; Schulz, Stefan; Identification, Synthesis and Conformation of Tri- and Tetrathiacycloalkanes from Marine Bacteria; *Journal of Organic Chemistry* **2007**, Vol. 72, No. 10, 3776-3782.

### **Tagungsbeiträge**

Sobik, Paul; Grunenberg, Jörg; Böröczky, Katalin; Laatsch, Hartmut; Wagner-Döbler, Irene; Schulz, Stefan; Identification, Synthesis and Conformation of Tri- and Tetrathiacycloalkanes from Marine Bacteria (Poster). ORCHEM 2006 - 15. Vortragstagung der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Bad Nauheim.

## **Danksagung**

Als erstes möchte ich Prof. Dr. Stefan Schulz für das Vertrauen danken, das er mir mit der Überlassung des Themas entgegengebracht hat und dafür, dass er mir den Freiraum gelassen hat, der für den Erfolg dieser Arbeit nötig war.

Für die Übernahme des Koreferats danke ich Prof. Dr. Monika Mazik.

Den Kooperationspartnern Prof. Dr. Manfred Ayasse, Prof. Dr. Hartmut Laatsch, Prof. Dr. Rolf Müller und deren Arbeitskreisen danke ich für die Bereitstellung der verschiedensten Extrakte.

Den Mitarbeitern der NMR-, Röntgenstruktur-, Elementaranalyse- und der Massenspektrometrieabteilung, sowie dem technischen Personal der Universität danke ich für die Unterstützung. Ganz besonders Dr. Jörg Grunenberg und Prof. Dr. P. G. Jones, die sich so manchem Problem gestellt haben.

Für ein engagiertes Mitwirken an dieser Arbeit danke ich den F-Praktikanten, bzw. Vertiefungspraktikanten Julia Seifert, Marius Dräger, Michaela Klaffer, Eileen Theuergarten, Julia Kiefer, Sabrina Kronig, Astrid Pohlmann, Claudia Sonnenberg, Nils Tappenbeck, Ramona Salinger, Daniel Schneidenbach, Frouke Aal, Kathrin Daniela Brandt, Stefan Müller, Florian Förster und Nils Poth.

Ich möchte auch meinen Kollegen und Freunden im Arbeitskreis danken. Christopher Martin Häberlein, Andreas Schmidt, Selma Yildizhan, Dr. Karsten K. Krückert, Dr. Gregor Brasse, Verena Thiel, Dr. Nico Klewer, Elena Barcari, Dr. Edyta Nagrodzka, Birte Flachsbarth, Dr. Jeroen S. Dickschat, Dr. Stephan Goller, Dr. Katalin Böröczky, Thorben Rainer Volker Nawrath, Satya Chinta, Thies Schulze, Subhash Kumar, Jasmin Müller und Frau Weiss, die mich immer mit Rat und Tat unterstützten und mir bei so manchem Problem aushalfen.

An dieser Stelle möchte ich natürlich auch meiner Familie und Freunden danken, die immer zum richtigen Zeitpunkt da waren und mich mit Verständnis und Unterstützung begleiteten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Verlobten Kathrin Schlüter, die mich in all den Jahren des Studiums und der Promotion unterstützte und diese Arbeit mit Hingabe und Leidenschaft auf grammatikalische Fehler hin prüfte.

Der Mensch hat dreierlei Wege klug zu handeln:  
Erstens durch Nachdenken, das ist der edelste.  
Zweitens durch Nachahmen, das ist der leichteste  
und drittens durch Erfahrung, das ist der bitterste.

Kung Fu Tse (um 500 v. Chr.)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	1
1.1 Bakterien	1
1.2 Lebensraum Meer	6
1.3 Themenstellung	9
1.4 Allgemeines zu den Extrakten	9
<b>2 Tri- und Tetrathiacycloalkane aus marinen Bakterien</b>	10
2.0 Einleitung	10
2.1 Identifizierung	12
2.2 Synthese	14
2.3 NMR Spektroskopische Daten	21
2.3.1 Konformationsanalyse von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (4)	22
2.3.2 Konformationsanalyse von 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (2)	28
2.3.3 Konformationsanalyse von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3)	29
2.3.4 Konformationsanalyse von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (5)	30
2.3.5 Konformationsanalyse von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (6)	32
2.4 Resultate und Diskussion	34
2.4.1 3-Ketone aus den Extrakten von BIO137 und BIO138	39
<b>3 Aliphatische Kohlenwasserstoffe und Ketone</b>	41
3.1 Extrakte der Bakterienstämme Hel37 und PF3121-2a	41
3.1.1 Einleitung	41
3.1.2 $\alpha$ -Neogammacer-22(29)-en	42
3.2 Langkettige Alkene und Alkanone	43
3.3 Aufklärung des Biosyntheseweges zu den dimethylverzweigten Alkenen und Ketonen	46
3.4 Diskussion der Fütterungsergebnisse	52

---

3.5 Extrakte von <i>Thermobia domestica</i>	53
3.5.1 Einleitung	53
3.5.2 <i>Thermobia domestica</i>	53
3.6 Untersuchung der Extrakte	54
3.7 Biosynthese der langkettigen, verzweigten Alkane in <i>Thermobia domestica</i>	57
3.8 Langkettige Acetate aus den Extrakten von <i>Thermobia domestica</i>	59
3.8.1 Identifizierung der Acetate	59
3.8.2 Biotests an <i>Thermobia domestica</i>	61
3.9 Diskussion der Ergebnisse	63
 <b>4 Unbekannte Imidazolderivate aus <i>Stigmatella aurantiaca</i></b>	 67
4.0 Einleitung	67
4.1 Identifizierung der Substanzen	68
4.2 Synthese	72
4.3 Diskussion der Ergebnisse	82
 <b>5 Analyse mariner Bakterienextrakte</b>	 86
5.0 Einleitung	86
5.1 Unbekanntes 2,3-Dihydrophenalen aus dem Bakterienextrakt ISBG5A (Streptomyceten)	88
5.2 Unbekannte Verbindungen aus dem Bakterienextrakt HKI-136L (Actinomyceten)	91
5.3 Unbekannte Verbindungen aus den Bakterienextrakten AMP3 ( <i>Cytophaga</i> sp.) und Hel59 ( <i>Marinomonas</i> sp.)	95
5.4 Unbekannte Verbindungen aus dem Bakterienstamm HKI-1352 (Actinomyceten)	99
 <b>6 Zusammenfassung</b>	 102
 <b>7 Experimenteller Teil</b>	 104
7.1 Allgemeine Informationen	104
7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	105
7.2.1 Darstellung von Wittigsalzen	105
7.2.2 Wittigreaktion	106

7.2.3 Oxidation nach Swern	106
7.2.4 Grignard-Reaktion	106
7.2.5 Veresterung von Alkoholen mit Säurehalogeniden (Einhornvariante)	106
7.3 Derivatisierung von Naturproben	107
7.4 Synthesen	107
<b>8 Abkürzungsverzeichnis</b>	130
<b>9 Literatur</b>	133
<b>10 Appendix</b>	142
10.1 Inhaltsstoffe ausgewählter Bakterienextrakte	142
10.2 Massenspektren	148
10.3 Röntgenstrukturdaten	
10.3.1 Datensatz von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan ( <b>6</b> )	156
10.3.2 Datensatz von $\alpha$ -Neogammacer-22(29)-en ( <b>25</b> )	159
10.4 Gaschromatogramme	164
10.5 Datensätze der Konformationsanalyse von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>4</b> )	168
10.6 H <sup>1</sup> H-COSY der unbekannten Imidazolkomponente aus <i>Stigmatella aurantiaca</i>	171



## 1 Einleitung

### 1.1 Bakterien

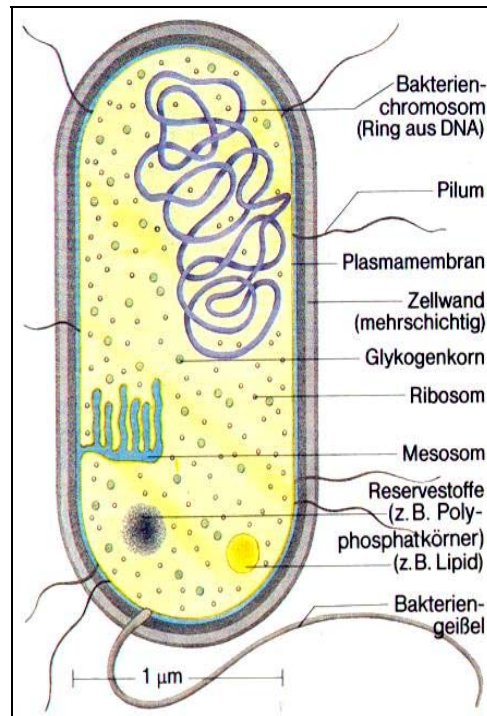
Der Mensch neigt dazu Bakterien auf ihre gelegentlich pathogene Wirkung zu reduzieren. Schon der Gelehrte Marcus Terentius Varro schrieb in seinem Buch: *De re rustica* (im ersten Jahrhundert vor Christus) von kleinsten Lebewesen die Krankheiten verursachen, dennoch fehlte ihm damals verständlicher Weise der Beweis. Heute erhalten diese Lebewesen sogar eine schon furchterregende Bedeutung wenn in einschlägigen Medien von „Killerbakterien“ die Rede ist. Dies ist bei der langen Liste von bakteriellen Krankheitserregern zwar verständlich, allerdings führt diese eingeschränkte Sicht der Dinge dazu, dass leicht übersehen wird, dass das Leben ohne sie nicht in der uns bekannten Form existieren würde. Bakterien kommen in jedem Ökosystem vor und haben sich meist perfekt an dieses angepasst. Ihre vielfältigen Stoffwechselwege haben eine herausragende Bedeutung für den gesamten Naturhaushalt. Dabei ist es unerheblich, ob es sich dabei um fruchtbaren Boden, den Urwald, den Ozean, Tiere oder Pflanzen handelt oder um lebensfeindliche Gebiete, wie die Arktis, die Wüste oder das heiße Wasser von Geysiren. Auch der Mensch lebt in einer Symbiose mit Bakterien und dient als Lebensraum. Auf und in einem menschlichen Körper existieren circa zehnmal mehr Mikroorganismen als Körperzellen. Die meisten davon leben im Darm des Menschen. Dabei ist die Anzahl in den verschiedenen Bereichen des Darmtraktes unterschiedlich und abhängig vom pH-Wert. Im oberen Teil des Dünndarms sind durch die noch vorhandene Magensäure relativ wenige Bakterien zu finden. Vom Duodenum zum Ileum hin werden es in der Anzahl mehr und besonders im Dickdarm sind, bei nahezu pH neutralen Bedingungen, viele Bakterien anzutreffen. Pro Gramm Trockenmasse finden sich viele Milliarden ( $10^{10}$ - $10^{12}$ ), meist *Bacteroides*-, *Eubacterium* Arten und Milchsäurebakterien, deren prozentuale Zusammensetzung stark von der Ernährung abhängt. *Escherichia coli*, das berühmteste Bakterium aus dem Darmtrakt, macht dabei nur ca. 1 % der Bakterienzahl aus. Neben der Unterstützung der Verdauung haben die Bakterien auch mit den Produktionen von kurzkettigen Fettsäuren, Vitaminen der B-Gruppe, Folsäure, Biotin und Vitamin K eine wichtige Bedeutung für den Menschen.

Schon früh wurde erkannt, dass es Lebewesen geben muss, die mit bloßem Auge nicht zu erkennen waren. Erst nach der Erfindung des Mikroskops konnten Wissenschaftler wie Leeuwenhoek, Pasteur oder Koch entscheidende Beiträge zum Forschungsgebiet der Mikrobiologie leisten.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts, legten Martinus Beijernick und Sergei Winogradsky die Grundsteine für die allgemeine Mikrobiologie. Beijernick entwickelte das Konzept der „Selektionskulturen“, indem er spezifische Kulturmedien und Inkubationsbedingungen den Bakterien anbot. Diese Bedingungen förderten das Wachstum bestimmter Organismen und unterdrückten das der anderen. Dadurch gelang ihm die Herstellung von Reinkulturen vieler Wasser- und Bodenmikroorganismen. Dieses Konzept wurde ebenfalls von Winogradsky verfolgt, der in seinen Untersuchungen viele wichtige Bakterien als erster isolierte. Winogradsky wies dabei viele metabolische Prozesse der Bakterien nach und schlug das Konzept der Chemolithotropie vor, welches damals äußerst umstritten war. Die von ihm publizierte *„Microbiologie du Sol“* mit den von ihm angefertigten Handzeichnungen, welche eine beachtliche Detailtreue der verschiedenen Bakterien aufweisen, gilt als Meilenstein in der Mikrobiologie.

Im Gegensatz zu Makroorganismen sind Mikroorganismen in der Lage alle Lebensvorgänge des Wachstums, der Energieproduktion und der Reproduktion unabhängig von anderen Zellen der eigenen oder anderen Art auszuführen. Die Zelle als grundlegende Einheit aller Lebewesen wird von einer Zellmembran von den anderen getrennt. Die wichtigsten Strukturen sind das Nukleoid und das Cytoplasma, in denen alle wichtigen Vorgänge zur Zellfunktion und Zellwachstum gesteuert werden.

Es wird im Aufbau der Zelle zwischen Prokaryoten und Eukaryoten unterschieden. Da im Zuge dieser Arbeit lediglich Bakterien, eine Untergruppe der prokaryotischen Zellen untersucht wurden, liegt der Fokus hier auf diesen. Es existieren zahlreiche phylogenetische Zweige von Bakterien, zu denen auch sämtliche pathogenen Prokaryoten gehören. Ihre Zellen besitzen einen sich stark von den Eukaryonten unterscheidenden Aufbau (**Abbildung 1-1**). Diese besteht zunächst aus einer Zellwand, die für die Festigkeit und Form der Zelle verantwortlich ist. Die stützende Struktur bildet dabei das Murein. Es handelt sich dabei um ein Peptidoglycan, welches aus Aminosäuren und Zuckern aufgebaut ist. Durch die Cytoplasmamembran gelangen Nährstoffe in und Abfallstoffe aus der Zelle. Die genetischen Informationen der Zelle sind in der DNA gespeichert, welche in dicht gepackter Form im Zentrum zu finden ist. Es existiert jedoch keine Abgrenzung zum Rest der Zelle (Prokaryonten wörtlich: vor dem Kern).



**Abb. 1-1:** Exemplarischer Aufbau einer Bakterienzelle.

Vom chemischen Standpunkt gesehen, besteht eine Zelle aus Makromolekülen wie Proteinen, Nukleinsäuren, Lipiden und Polysacchariden. Wie bereits erwähnt, finden alle wichtigen chemischen Prozesse im Cytoplasma statt, wo sich eine Vielzahl der erwähnten Makromoleküle, anorganische Verbindungen und auch kleinere organische Moleküle finden. Hier sitzen auch die Ribosomen, die „Proteinsyntheseeinheit“ der Zelle.

Die genauen chemischen Strukturen variieren von Organismus zu Organismus. Jede Zelle ist dabei eine dynamische Einheit, die sich ständig verändert und ihre Bestandteile erneuert. Nach der Aufnahme von Stoffen aus der Umgebung der Zelle werden diese chemisch umgewandelt. Die dabei entstehende Energie wird für den Erhaltungs- bzw. Baustoffwechsel verwendet. Während der Wachstumsphase werden die chemischen Produkte als primäre Metabolite (PM) bezeichnet. Am Ende der Wachstumsphase oder auch während der stationären Phase werden sekundäre Metabolite (SM) gebildet. Dabei gilt:

- Jeder SM wird nur von einigen wenigen Mikroorganismen gebildet.
- SM sind für Wachstum und Reproduktion nicht von Bedeutung.
- Die Bildung von SM hängt besonders stark von den Wachstumsbedingungen ab. Dies gilt besonders für das Medium.
- SM werden oft als Gruppe eng verwandter Strukturen gebildet.
- Anders als bei PM ist es bei SM möglich, eine Überproduktion zu erreichen.

Da im Sekundärmetabolismus ein Produkt nicht von primären Wachstumssubstraten abhängt, sondern von Primärmetaboliten, kann das Produkt auch ausgehend von mehreren Zwischenprodukten gebildet werden. Dies macht das so genannte „Füttern“ von Bakterien, zur Herstellung oder Untersuchung von sekundären Metaboliten erst möglich. Eine Zelle ist also ein offenes System, das ununterbrochen Substanzen aus ihrer Umgebung aufnimmt und in ihrem Stoffwechsel verarbeitet. Diese chemischen Umwandlungen, die Bakterien vollziehen, werden unter anderem auch in der Industrie verwendet. Einige dieser Prozesse werden schon seit langer Zeit genutzt, wie z. B. der Gärungsprozess zur Herstellung von Bier und Wein. Neue mikrobielle Prozesse zur Biotransformation, Herstellung von Naturstoffen, Antibiotika oder Aminosäuren zum Lebensmittelzusatz sind nur ein paar Beispiele aus der heutigen Zeit.

Die Morphologie von Bakterien ist vielfältig und wird in drei verschiedene Grundformen unterteilt. Ein Bakterium mit einer zylindrischen Form wird als Stäbchen bezeichnet. In einer zylindrisch gekrümmten Form als Spirille. Die kugel- oder eiförmigen Bakterien werden Kokken genannt. Diese Grundformen können in unterschiedlichen Varianten auftreten, wobei viele Bakterienarten pleomorph sind. Nach der Zellteilung der Prokaryoten können diese auch in Gruppen oder Clustern zusammenbleiben und unterschiedlichste Formen wie Spirochäte oder fadenförmige Anordnungen annehmen. Kokken bilden dabei Diplokokken, Streptokokken und Staphylokokken. Es sind auch Bakterien mit Anhängseln, wie einem Stiel oder einer Hyphe bekannt, welche nicht mit der Geißel verwechselt werden dürfen. Die ebenfalls in **Abbildung 1-1** gezeigte Geißel (oder auch Flagelle) ermöglicht es einigen Bakterien, wie z.B. Myxo- oder Cyanobakterien, sich mit ihrer Hilfe zu bewegen. Es handelt sich dabei um eine Proteinstruktur, die durch Rotation eine Fortbewegung in Flüssigkeit ermöglicht. Dabei erreicht die Mehrzahl der marinen Bakterien eine mittlere Geschwindigkeit von  $15 \mu\text{m s}^{-1}$  bis  $25 \mu\text{m s}^{-1}$  mit einer mittleren Laufzeit von 0,1-0,3 Sekunden.

Die Zellgröße kann bei Prokaryoten stark unterschiedlich sein. Ein ganz typischer Prokaryot wie *Escherichia coli* hat dabei eine Größe von etwa  $1 \times 3 \mu\text{m}$ . Generell liegt die Größe zwischen 0,1 und  $50 \mu\text{m}$ . Einige deutlich größere Bakterienarten sind ebenfalls bekannt. Die phototrophen Bakterien *Chromaticum okenii* mit einer Größe von  $5 \times 20 \mu\text{m}$  oder *Achromatium* mit über  $100 \mu\text{m}$  Länge gehören dazu. Das in Symbiose mit dem Stör (*Acanthurus nigrofusus*) lebende Bakterium *Epulopiscium fishelsoni* weist sogar eine Länge von  $600 \mu\text{m}$  auf. Den Rekord hält wohl die schwefeloxidierende „namibische Schwefelkette“ *Thiomargarita namibiensis*. Ihre kokkenförmigen Zellen sind perlschnurartig aufgereiht und können bis zu  $0,75 \text{ mm}$  aufgebläht sein. Von Art zu Art kann sich die Größe von Bakterien

um das 1000 fache unterscheiden. Die im Durchschnitt relativ kleine Größe hat starken Einfluss auf die biologische Aktivität der Zelle. Die Transportgeschwindigkeit, mit der Nähr- und Abfallstoffe mit der Umgebung der Zelle ausgetauscht werden, ist abhängig von der verfügbaren Membranoberfläche. Kleine Zellen haben eine große Oberfläche im Verhältnis zu ihrem Volumen und können sich somit besser mit ihrer Umgebung austauschen als Große. Dies ist ein Faktor, der das Zellwachstum und den Stoffwechsel beeinflusst. Es ist bekannt, dass stäbchenförmige Bakterien unter Nährstofflimitation ihre Zellstruktur kokkenförmig abrunden, um so den Nährstoffaustausch mit der Umgebung zu optimieren. Wenn wieder mehr Nährstoffe zur Verfügung stehen, wird dieser Prozess rückgängig gemacht. Diese ausgeprägte Fähigkeit sich anzupassen kann bei der Eroberung eines Lebensraumes durch Bakterien ein immenser Vorteil sein. Ein weiterer Vorteil dabei ist ihre schnell wachsende Population, die es ihnen ermöglicht, sich in kürzester Zeit durch physiochemische Veränderungen den Lebensbedingungen anzupassen. Diese Anpassungen führten im Laufe der Evolution zu einer fast schon unübersichtlichen Artenvielfalt von Bakterien. Mit Hilfe von Untersuchungen zur Lebensgemeinschaft von Bakterienarten und vergleichenden Sequenzierungen von 16S-rRNA aus Laborkulturen, können phylogenetische Verwandtschaften ermittelt werden.

Dabei variieren die benötigten Bedingungen für eine optimale Kultivierung von Art zu Art sehr stark. Es kommt dabei allerdings immer auf die Faktoren Temperatur, pH-Wert, Sauerstoffkonzentration und den osmotischen- und hydrostatischen Druck an. Der pH-Wert sollte meist zwischen 6 und 8,9 liegen. Der Temperaturbereich in dem Bakterien wachsen können reicht von -14 °C bis 113 °C. Dabei werden die Bakterien in verschiedene Gruppen wie z. B. mesophile oder thermophile Bakterien unterteilt. Der Salzgehalt der Nährstofflösung sollte im Allgemeinen zwischen 0,1 % und 10 % liegen. Der hydrostatische Druck ist in den meisten Fällen nicht der ausschlaggebende Faktor für eine Kultivierung. Es existieren allerdings auch Tiefseebakterien die bei einem Druck von 600 bar optimal wachsen.

In diesem Abschnitt kann selbstverständlich nur ein äußerst grober Überblick über das Reich der Bakterien gegeben werden. Für nähere Informationen zur Historie, mikrobiellen Vielfalt, Molekularbiologie, Ernährung oder auch zu Pathogenen sei auf die hier verwendete Literatur verwiesen.<sup>[1-9]</sup>

## 1.2 Lebensraum Meer

Der Ozean als Lebensraum ist in den letzten 50 Jahren immer stärker in den Mittelpunkt des Interesses geraten. Es bedeckt den größten Teil der Erdoberfläche (71 %) und repräsentiert mit seinem Volumen von 1,4 Milliarden Kubikkilometer 99 % des verfügbaren Lebensraumes auf der Erde. Seine Dimensionen sind in **Tabelle 1-1** wiedergegeben. Dabei ist ein Großteil des Weltmeeres die so genannte Tiefsee. Dieser Bereich ist im Allgemeinen für den Menschen schwer zugänglich und macht Untersuchungen zu einem kostspieligen und meist unprofitablen Unterfangen. Erst der Fortschritt der Technik macht es möglich, weiter in die Tiefen des Meeres vorzudringen. Dank dieser Entwicklung ist es seit 1996 auch möglich, in 10898 m Tiefe zu tauchen und aus nahezu allen Bereichen des Meeres Proben zu entnehmen.

**Tabelle 1-1:** Dimensionen des Weltmeeres.<sup>[10]</sup>

Fläche	361 x 10 <sup>6</sup> km <sup>2</sup> (71 % der Erdoberfläche)
Mittlere Tiefe	3700 m
Maximale Tiefe	11033 m (Vitiaztief im Marianengraben)
Volumen	1350 10 <sup>6</sup> km <sup>3</sup>
Kontinentalschelf (0-200 m)	8 %
Kontinentalhang (200-300 m)	17 %
Tiefseebecken (3000-6000 m)	74 %
Tiefseegräben (> 6000 m)	1 %

Dabei stellt das Meer einen Lebensraum mit einer relativ hohen Konstanz der Umgebungsparameter dar. Schon ab geringen Tiefen unterliegen Faktoren wie Strahlung, Helligkeit, Salzgehalt oder Temperatur, durch die Eigenschaften des Wassers, keinen großen Schwankungen mehr. Im Epipelagial (0-200 m) finden sich die größten Schwankungen dieser Parameter. Hier finden aber auch die wichtigsten Stoffaustauschprozesse zwischen Atmosphäre und Wasser statt, die großen Einfluss auf den marinen Lebensraum haben. Dennoch sind diese Schwankungen wesentlich geringer als an der Oberfläche und nehmen mit zunehmender Tiefe von Epipelagial zu Mesopelagial (200-1000 m), Bathypelagial (1000-5000 m) und Abyssopelagial (> 5000 m) hin ab.<sup>[11,12]</sup>

Die ersten Mikroorganismen aus dem Meer wurden schon bald nach van Leeuwenhoek entdeckt und in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts von Wissenschaftlern wie C. G. Ehrenberg, A. S. Öhrstedt, F. Cohn und E. Warming isoliert.<sup>[13]</sup> Nach zahlreichen Untersuchungen, fasste C. E. ZoBell 1946 den damals aktuellen Stand der mikrobiellen

Erforschung des Meeres zusammen<sup>[14]</sup> und lieferte so den Anstoß für umfassende Untersuchungen. Schnell wurde deutlich, dass Mikroorganismen die Zahl aller anderen Organismen im Meer um Größenordnungen übertreffen. Dabei liegt die durchschnittliche Anzahl von Bakterien bei  $10^9$  pro Liter Seewasser und auch bei  $10^9$  pro Gramm Sediment (Trockengewicht). Wie auch auf dem Festland leben marine Bakterien dabei häufig in einer symbiotischen Beziehung mit anderen Meereslebewesen. Diese Symbiose kann von kommensaler, syntrophischer oder aber auch parasitärer Natur sein.

Von den bisher identifizierten Meeresbakterien sind die meisten Gram-negativ, beweglich und haben einen aeroben Stoffwechsel. Dies ändert sich im Litoral. Hier führt ein hoher Eintrag von organischem Material vom Festland in den neritischen Bereich zu meist anaeroben Substratumsätzen. Marine Bakterien sind halophil und wachsen am besten bei einer durchschnittlichen Salinität von 25-50. Dabei ist die Salinität nach Knudsen (1902) definiert als: „Das Gewicht in Gramm der gelösten anorganischen Stoffe in einem Kilogramm Seewasser“. Heute wird die Salinität als dimensionslose Einheit PSU (Practical Salinity Units) angegeben. Durch die stetige Durchmischung des Wassers durch Strömungen liegt die durchschnittliche Salinität der Weltmeere relativ konstant bei 35. Dabei gilt das Meer in der Regel für Bakterien als oligotroph und selbst in eutrophen Bereichen kann ein Mangel an spezifischen, von bestimmten physiologischen Gruppen von Bakterien benötigten Substraten bestehen. Dies führt dazu, dass die mikrobielle Zahl, Biomasse und die Aktivität der Bakterien mit zunehmender Entfernung zur Küste und Wassertiefe deutlich abnimmt.<sup>[15]</sup>

Die gattungsreichsten und bedeutendsten phylogenetischen Zweige im Meer sind die Proteo-, Gram-positive und Cyanobakterien. Der vielfältige Lebensraum Meer und die bereits diskutierte Fähigkeit der Bakterien sich anzupassen, führt auch hier zu einer hohen taxonomischen und physiologischen Diversität. Dabei stellen die Proteobakterien, die sich aus phototrophen Vorfahren entwickelt haben, die Artenreichsten dar. Dazu gehören unter anderem phototrophe anaerobe Bakterien wie *Chromatium*, *Rhodospirillum*, *Chlorobium* oder *Chloroflexus*. Diese Bakterien oxidieren reduzierte Schwefelverbindungen und betreiben damit eine anoxygene Photosynthese.<sup>[13,16]</sup> Die marinen Mikroorganismen und Mikrobakterien, wie zum Beispiel Cyanobakterien oder Mikroalgen, erfüllen dabei unterschiedlichste Substratumsätze mit einer hohen Affinität und Spezifität. Dazu gehören unter anderem:

- Assimilation (die Aufnahme von Naturstoffen zur Biosynthese)
- der Abbau von organischen Verbindungen
- Nitrifikation (Umsetzung von Ammoniak und Ammonium zu Nitrat)
- Denitrifikation (Umsetzung von Nitrat zu elementarem Stickstoff)
- Desulfurikation (Reduktion von Sulfat zu Schwefelwasserstoff)

Diese Stoffumsätze sind essenziell für marine Ökosysteme und Bakterien leisten dabei durch den Abbau von Schadstoffen (Cometabolismus) einen bedeutenden Beitrag zur Reinhaltung des Meeres. Marine Bakterien sind durch ihre metabolische Diversität essentiell für die Stoffkreisläufe der Elemente Kohlenstoff, Stickstoff, Phosphor, Schwefel, Silizium, Quecksilber, Eisen und Mangan.<sup>[17]</sup>

Die Gründe für das starke Interesse der Naturwissenschaftler und der Industrie sind vielseitig. Aus den marinen Mikroorganismen lassen sich viele bisher noch unbekannte Sekundärstoffe isolieren, deren Eigenschaften potentiell nützlich sind. Hyperthermophile Mikroorganismen, die bei Temperaturen bis zu 120 °C isoliert werden konnten, könnten helfen, hyperthermostabile Enzyme für Waschmittel zu generieren. Die bei tiefen Temperaturen lebenden Mikroorganismen aus der Arktis könnten Vorteile in der Produktion von Nahrungsmitteln bringen. Weitere Aspekte sind Pflanzenschutzmittel auf Enzymbasis oder die Gewinnung von Wasserstoff. Kürzlich wurden so genannte „magnetische Bakterien“ vorgestellt, die in der Computerindustrie eingesetzt werden sollen.

Aber vor allem die Pharmakologen erwarten von den neuen Substanzen Fortschritte in der Humanmedizin. Das liegt daran, dass viele der Organismen eine erstaunliche Vitalität aufweisen, obwohl ihre Lebensräume meist denkbar ungünstig sind. Die psychrophilen Organismen leben unter anderem auf dem Meeresboden und sind einem gewaltigen Druck ausgesetzt. Selbst bei nur 4 °C und nahezu keinem Sonnenlicht können sie existieren. Von der Untersuchung der Toleranzbreite des Lebens und Überlebens mariner Bakterien unter diesen extremen Bedingungen, verspricht man sich Hinweise auf die Entstehung des Lebens.<sup>[18]</sup>

Das Meer ist trotz der Artenvielfalt, die es beherbergt, eine bisher wenig genutzte Quelle zur Gewinnung nachwachsender Rohstoffe. Es gelang bis jetzt nur ca. 1 % der marinen Mikroorganismen zu kultivieren. Die dabei identifizierten Substanzen weisen eine große strukturelle Diversität auf. Von den bekannten Verbindungen sind erst 5 % auf ihre pharmakologischen Eigenschaften hin untersucht worden. Hier zeigten sich bereits Verbindungen mit einer antibiotischen Wirkung. Des Weiteren erhofft man sich auch Wirkstoffe gegen Malaria, AIDS, Krebs oder Parkinson zu finden. Dies zeigt, wie wichtig die



Ergründung und Erforschung dieses Lebensraumes für die Humanmedizin ist. Dabei ist es ein großer Vorteil gegenüber den Pflanzen, dass sich die marinen Mikroorganismen oft unabhängig von ihrem Standort kultivieren lassen.<sup>[19]</sup>

### 1.3 Themenstellung

In dieser Arbeit sollten Extrakte verschiedenster mariner Bakterien auf ihre Inhaltsstoffe hin untersucht werden. Dabei sollte nach neuartigen Verbindungen und Verbindungsklassen gesucht werden. Die Extrakte stammten von Bakterien, die von der Arbeitsgruppe von Professor Hartmut Laatsch, vom Institut für Organische und Biomolekulare Chemie in Göttingen, kultiviert wurden. Es handelte sich dabei häufig um nicht näher spezifizierte Arten von Bakterien.

Basierend auf GC/MS-Untersuchungen, sollten Strukturvorschläge von bisher unbekannten Verbindungen erarbeitet werden. War eine Isolierung der Verbindung möglich, so wurden weitere Untersuchungen, wie z. B. NMR- und FTIR-Messungen, zur Strukturermittlung durchgeführt. Die dabei postulierten Strukturen sollten auf synthetischem Weg dargestellt und mit dem Naturstoff verglichen werden, um den Strukturvorschlag zu verifizieren.

### 1.4 Allgemeines zu den Extrakten

Während dieser Arbeit wurden mehr als 100 Extrakte untersucht. Die dabei besonders auffälligen sind tabellarisch im **Appendix (Tabelle A-1)** wiedergegeben. Die Inhaltsstoffe der Extrakte weisen ein breites Spektrum an verschiedenen Substanzen auf. Dabei waren die Verbindungen meist unterschiedliche langkettige Fettsäuren und ihre Ethyl- bzw. Methylester. Da diese Substanzen hinreichend bekannt sind, sind eventuelle Verzweigungen und Doppelbindungspositionen in besagter Tabelle nicht berücksichtigt worden. Es fanden sich auch verschiedene Triglyceride, Alkohole, Steroide, Kohlenwasserstoffe, Ketone und andere Verbindungsklassen. Zahlreiche dieser Verbindungen sind bereits in Bakterien gefunden und ihr Vorkommen ausgiebig dokumentiert worden.

Da in **Tabelle A-1** jedoch nur die auffälligsten Extrakte aufgelistet wurden, finden sich dort viele unbekannte Substanzen, deren Struktur zum Teil aufgeklärt werden konnte. In den folgenden Kapiteln ist daher beschrieben wie die Strukturaufklärung erfolgte und wie weitere Untersuchungen durchgeführt worden sind.

## 2 Tri- und Tetrathiacycloalkane aus marinen Bakterien

### 2.0 Einleitung

In vorangegangenen Arbeiten von K. Böröczky<sup>[20]</sup> waren zwei Stämme gefunden worden, in denen unbekannte Verbindungen auftraten. Diese Stämme BIO137 und BIO138 gehören zur Gattung *Cytophaga*. Sie stammen von Biofilmen, die auf Glasplatten wachsen, welche in der Nordsee in einer Tiefe von 30 cm für 14 Tage ausgesetzt wurden.<sup>[21]</sup> Diese Stämme wurden von Prof. Wagner-Döbler per 16S rRNA-Analyse charakterisiert.

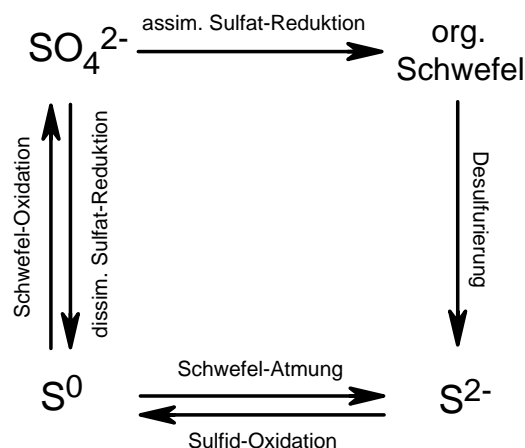
Die Gattung *Cytophaga* gehört zu der *Cytophaga-Flexibacter-Bacterioides*-Gruppe (CFB). Dieses Phylum der Bakterien besiedelt viele verschiedene Lebensräume,<sup>[22-25]</sup> vorwiegend aquatischer Natur. Von offenen Bergseen, Gletscherschmelzwasser<sup>[26]</sup> und marinen Habitaten,<sup>[27]</sup> die auch bis zu 3000 Meter in der Tiefsee liegen können.<sup>[28]</sup> In der Rhizosphäre wurden diese Bakterien ebenfalls nachgewiesen,<sup>[29]</sup> ebenso wie in anderen Lebensräumen wie Ameisen<sup>[30]</sup> oder Schweinemist.<sup>[31]</sup> Schließlich enthält auch der hypersaline See Lake Laysan auf Hawaii mikrobielle Gemeinschaften, die Vertreter der CFG-Gruppe beinhalten.<sup>[32]</sup>

Die Organismen der Gattung *Cytophaga* sind lange schlanke Stäbchen, die sich durch Gleiten fortbewegen können. Viele Vertreter dieser Gattung sind bekannt für den Abbau von DNA, RNA, Proteinen und Polysacchariden wie Cellulose, Agar, Chitin.<sup>[33]</sup> Die *Cytophaga*- und *Sporocytophaga*-Arten, die morphologisch und physiologisch ähnlich sind, machen einen Großteil des Celluloseabbaus in oxischen Umgebungen aus. Sie sind obligat aerobe, Gram-negative, nichtsporenbildende Bakterien. Die CFB-Gruppe herrscht im Meer, vor allem im Frühjahr während der Phytoplanktonblüte vor.<sup>[34]</sup> Einige *Cytophaga*-Arten sind Fischpathogene, wobei hier die bekanntesten Vertreter *Cytophaga columnaris* (verantwortlich für die Columnaris-Krankheit) und *Cytophaga psychrophila* (verantwortlich für die Kaltwasserkrankheit) sind. Infizierte Fische zeigen oft um die Kiemen herum erhebliche Gewebeerstörungen.<sup>[35]</sup> *Cytophaga*-Bakterien mit einer Ähnlichkeit zu *Cytophaga aquatilis* wurden auch bei Lungenkrankheiten des Menschen entdeckt. Die Symptome gleichen einer hypersensitiven Pneumonitis, wie sie auch bei einer Schimmelpilzallergie vorkommt.<sup>[36]</sup>

Die in dieser Arbeit zu identifizierenden Substanzen aus den Stämmen BIO137 und BIO138, enthielten laut gaschromatographischer-massenspektrometrischer Analyse alle Schwefel. Wenn man von Kohlenstoff und Wasserstoff absieht, ist Schwefel neben Stickstoff und Phosphor eines der häufigsten Elemente in der Biosphäre. Im Schwefelkreislauf der Erde sind flüchtige Schwefelverbindungen mit verantwortlich für den sauren Regen, bei dem Schwefelwasserstoff und Dimethylsulfid in der Atmosphäre photochemisch zu Sulfat oxidiert

werden. Auch bei der Wolkenbildung und der Klimaregulierung spielen die flüchtigen Schwefelverbindungen eine große Rolle.<sup>[37-41]</sup> Weiterhin sind Schwefelverbindungen an den Aromen von Lebensmitteln wie Knoblauch,<sup>[42]</sup> Zwiebeln,<sup>[43]</sup> Käse,<sup>[44]</sup> Wein,<sup>[45]</sup> oder entrahmter Milch<sup>[46]</sup> beteiligt. Dabei sind vor allem Verbindungen wie Methional, Methylsulfid, Dimethyldisulfid oder *S*-Methyl-thioacetat für die Geruchs- und Geschmacksaromen verantwortlich. Die sehr flüchtige Verbindung Methanthiol spielt in den Aromen von Weißkohl,<sup>[47,48]</sup> Brokkoli<sup>[49]</sup> oder gekochten Lebensmitteln wie etwa Sauerkraut<sup>[50]</sup> eine entscheidenden Rolle. Im Meer kommt Schwefel ebenfalls häufig vor. Aus Vulkanen werden Gase wie SO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>S freigesetzt und können sich im Meerwasser zu schwerlöslichem Eisensulfid und Metallsulfaten wie Magnesium-, Calcium-, Barium- und Strontiumsulfat verbinden. Diese stellen ein großes Reservoir an inertem Schwefel dar.<sup>[51]</sup> Das Sulfat ist das zweithäufigste Anion im Meerwasser und ist damit ein weiteres großes Schwefelreservoir. Bei einer durchschnittlichen Salinität der Weltmeere von 35 beträgt das Vorkommen von Sulfat 2.70 g/kg Meerwasser.<sup>[52]</sup>

In Bakterien macht Schwefel ca. 1 % des Trockengewichtes aus und dennoch sind nur relativ wenige flüchtige Schwefelverbindungen aus Bakterien bekannt.<sup>[53]</sup> In den Zellen kommt Schwefel meist in den Aminosäuren Cystein und Methionin, in den Vitaminen Thiamin, Biotin und Liponsäure, im Coenzym A<sup>[6]</sup> und in sekundären Metaboliten wie Penicillin oder Cephalosporin vor.<sup>[54]</sup> Biologisch relevante Schwefelkomponenten im Meer sind elementarer Schwefel, Sulfid, Sulfat und Sulfat. Schwefel unterliegt in der Natur einigen Umwandlungen, die nur von Mikroorganismen durchgeführt werden. Diese Schwefelumsätze beinhalten die Assimilation, Mineralisierung, sowie die Schwefeloxidation und –reduktion. **Abbildung 2-1** zeigt den schematischen Schwefelkreislauf.



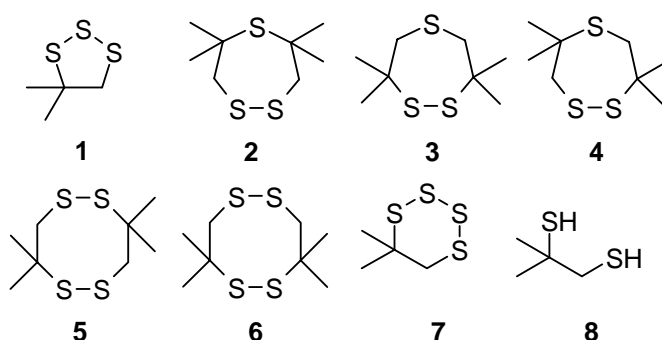
**Abb. 2-1:** Schematische Darstellung des Schwefelkreislaufes.

Mikroorganismen nehmen Schwefel meist als Sulfat auf, welches in der assimilatorischen Sulfatreduktion zu Sulfid reduziert und mit Serin zu Cystein umgesetzt wird. Aus den organischen Schwefelverbindungen wird durch Desulfurierung durch Sulfhydrasen Schwefelwasserstoff freigesetzt. Dabei ist ein wichtiges Abbauprodukt Dimethylsulfoxid, welches bis zu 90 % der Schwefelemissionen aus dem Meer ausmacht. Elementarer Schwefel kann unter aeroben Bedingungen von chemolithotropen Bakterien zu Thiosulfat oder Sulfat oxidiert werden. Bei der anaeroben Reduktion von elementarem Schwefel spricht man von Schwefelatmung, bei der Reduktion von Sulfat, von dissimilatorischer Sulfatreduktion.<sup>[55]</sup>

## 2.1 Identifizierung

Die GC/MS Analyse der Extrakte von BIO 137 und BIO 138 zeigte das Auftreten von mehreren Peaks, die Schwefel enthalten. Dies wurde anhand des für Schwefel typischen  $M^{+}+2$  Isotopenpeak in den Massenspektren ermittelt. Die Komponenten **A-E** (**Tabelle 2-1**) zeigten jeweils Retentionsindices von 1175, 1472, 1516, 1727 und 1748. Die verschiedenen Summenformeln wurden per GC-HRMS Analyse ermittelt. Es ergab sich  $C_4H_8S_3$  für Komponente **A**, sowie  $C_8H_{16}S_3$  für **B** und **C**, und  $C_8H_{16}S_4$  für **D** und **E**, jedes mit einem Doppelbindungsäquivalent.

Verschiedene Publikationen, die sich mit den massenspektroskopischen Daten von zyklischen Polysulfiden befassen,<sup>[56-66]</sup> wurden für die Interpretation und die Strukturvorhersage der Komponenten **A-E** verwendet. Dies und die in **Abschnitt 2.2** erwähnten Synthesen führten zu den Strukturen der Verbindungen **1-8** (**Abbildung 2-2**).



**Abb. 2-2:** Strukturformeln der identifizierten Polysulfide aus den Extrakten der marinen Bakterien des Stammes *Cytophaga*.

**Tabelle 2-1:** Massenspektrometrische Daten der schwefelhaltigen Komponenten aus den Extrakten der Stämme BIO137 und BIO138.

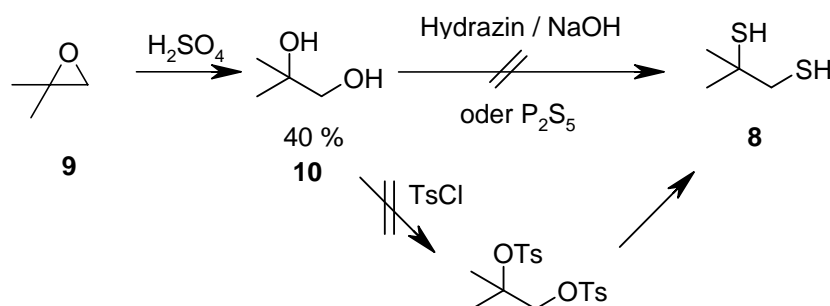
Formel	Masse	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
	<i>m/z</i>	<b>1</b> RI: 1175	<b>2/3</b> RI: 1472	<b>4</b> RI: 1516	<b>5</b> RI: 1727	<b>6</b> RI: 1748
C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> S <sub>4</sub> <sup>+</sup>	240	-	-	-	39	62
C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> S <sub>3</sub> <sup>+</sup>	208	-	100	82	-	-
C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> S <sub>3</sub> <sup>+</sup>	152	100	59	100	100	100
C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> S <sup>+</sup>	143	-	13	-	-	-
C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> S <sub>2</sub> <sup>+</sup>	120	-	28	26	24	59
(C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> S <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>	106	2	12	42	1	-
S <sub>3</sub> <sup>+</sup>	96	4	1	1	-	-
C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> S <sup>+</sup>	88	27	53	41	24	26
C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> S <sup>+</sup>	87	52	94	87	56	55
C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> S <sup>+</sup>	73	10	10	8	2	19
S <sub>2</sub> <sup>+</sup>	64	13	4	3	4	4
C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> S <sup>+</sup>	59	21	27	32	11	15
C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup>	55	38	95	76	54	82
CHS <sup>+</sup>	45	17	19	18	9	10
C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	41	19	27	29	17	23
C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> <sup>+</sup>	39	18	21	20	13	16

Es wurde vermutet, dass das Doppelbindungsäquivalent auf eine zyklische Struktur zurückzuführen ist. Das Massenspektrum der Komponente **A** enthält die charakteristischen Ionen  $m/z$  96 [S<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 55 [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> und 87 [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>. Dies lässt auf eine Schwefeltriade schließen, sowie auf vier miteinander verbundene Kohlenstoffatome und eine monozyklische Struktur. Die Präsenz des kleinen Ions  $m/z$  106 M<sup>+</sup>-[CH<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> legt ein –CH<sub>2</sub>–S– Fragment in der Struktur nahe, während das Prominente Ion mit der Masse  $m/z$  87 [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>S]<sup>+</sup> auf eine –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–S– oder eine –CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)–S– Substruktur hindeutet. Die letztere Annahme scheint hier unzutreffend zu sein, da keinerlei Hinweise auf eine Ethyl-Gruppe in den Massenspektren gefunden werden konnte. Weiterhin zeigen die publizierten Massenspektren von 3,5-Dimethyl-1,2,4-trithiolan<sup>[60]</sup> und 3-Ethyl-1,2,4-trithiolan<sup>[63]</sup> signifikante Unterschiede, unterstützen allerdings die Annahme einer Schwefeltriade. Daher wurde für Komponente **A** 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (**1**) als Struktur vorgeschlagen, welche per Synthese bewiesen wurde. Die zwei isomeren Komponenten **B** und **C** enthalten offensichtlich eine zusätzliche

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> Gruppe im Vergleich zu **1**, aber keine Schwefeltriade. Beide C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> Gruppen sind nicht zusammenhängend, sondern durch Schwefelatome miteinander verbunden. Dies kann aus dem Fragment  $m/z$  143 [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>S]<sup>+</sup> und der Abwesenheit eines CH enthaltenden Fragments mit mehr als vier Kohlenstoffatomen abgeleitet werden. Die C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> Einheiten weisen höchstwahrscheinlich eine Dimethylethyl-Struktur auf. Den Hinweis dafür zeigt die Tatsache, dass zyklische Polysulfide mit Alkyl-Seitenketten, wie 3,5-Dipropyl- oder Diisopropyl-1,2,4-trithiolan,<sup>[62,63,66]</sup> keine ausgeprägten M<sup>+</sup>-(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup> Fragmente ( $m/z$  152) bilden. Stattdessen ist das M<sup>+</sup>-(S<sub>2</sub>H)<sup>+</sup> Fragment mit  $m/z$  143 stark ausgeprägt. Weiterhin zeigt die Abwesenheit von M<sup>+</sup>-(C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>)<sup>+</sup> Fragmenten in der Nähe vom M<sup>+</sup>, dass keine längeren Alkyl-Seitenketten vorhanden sind. Aus den Massenspektren **B** und **C** ergeben sich in der Konsequenz die möglichen Strukturen 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**), 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**3**) und 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**). Mieloszynski<sup>[56]</sup> hat die Massenspektren von **2** und **3** bereits in Listenform publiziert. Seine Verbindungen wurden aus nicht näher spezifizierten Proben "mélanges industriels" isoliert und zeigen die gleichen Ionen wie in den postulierten Trithiepanen, allerdings mit unterschiedlichen Intensitäten. Die dort gezeigten <sup>1</sup>H-NMR Daten von **2** gehen mit der synthetisierten Substanzen konform, während das Spektrum von **3** Unterschiede aufweist.<sup>[56]</sup> Die Massenspektren von **D** und **E** zeigen dieselben Fragmente wie **B** und **C** (ausgenommen  $m/z$  106), beinhalten aber, auf Grund des um 32 amu schwereren M<sup>+</sup>, offensichtlich ein Schwefelatome mehr. Es gibt auch hier kein S<sub>3</sub> Fragment, was auf zwei Disulfidbrücken in der Struktur hinweist. In Übereinstimmung mit den Strukturen von **2-4** ergeben sich dann 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**) und 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**) als mögliche Strukturen. Das Spektrum von **6** stimmt mit den Literaturdaten überein, die für die vermeintliche Komponente **5** von Mieloszynski publiziert wurde,<sup>[56]</sup> welcher allerdings keine NMR Daten für diese Substanz angegeben hat. Die Komponenten **7** und **8** wurden erst im Laufe der Synthesen als Naturstoffe identifiziert und sind daher in den massenspektrometrischen Daten (**Tabelle 2-1**) nicht aufgelistet. Die Massenspektren der synthetisierten Substanzen **1-8** finden sich im **Appendix**.

## 2.2 Synthese

Um die vorhergesagten Strukturen zu belegen, wurden sie synthetisiert. Zentraler Punkt, sollte dabei die Synthese von 2-Methyl-1,2-propandithiol (**8**) sein. Die erste Syntheseroute ging von 2,2-Dimethyloxiran (**9**) aus und sollte, nach einer Öffnung des Epoxidringes zum Diol (**10**) und einer funktionellen Gruppenumwandlung, zum Dithiol (**8**) führen (**Abbildung 2-3**).

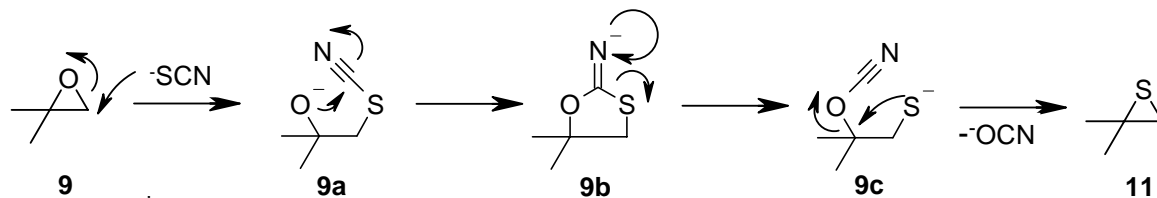


**Abb. 2-3:** Geplante Syntheseroute für 2-Methyl-1,2-propanedithiol (8).

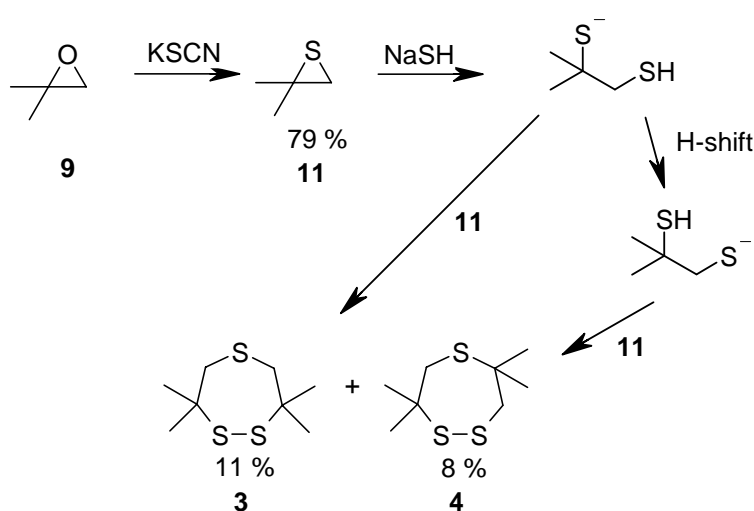
Die Öffnung des Epoxidringes erfolgte mit Schwefelsäure und führte zu 2-Methylpropan-1,2-diol (10).<sup>[67]</sup> Aufgrund der hohen Polarität der Verbindung war es schwierig, diese aus der wässrigen Phase zu extrahieren, was die geringe Ausbeute erklärt. Die anschließende Umsetzung dieses Diols zum Dithiol misslang allerdings. Obwohl die Umwandlung eines Alkohols in ein Thiol mit Hilfe von Thioharnstoff eine gängige Methode ist und schon oft Verwendung fand,<sup>[68,69]</sup> war es nicht möglich diese Reaktion erfolgreich durchzuführen. Keine der beiden funktionellen Gruppen ließ sich umsetzen. Ein interessanter Punkt dabei war, dass die Umsetzung in dem dabei häufig verwendeten Lösungsmittel DMF zu N,N-Dimethylthioformamid führte. Um diese Reaktion mit dem Lösungsmittel zu vermeiden, wurden auch DMSO oder Decalin benutzt. Auch diese Modifikationen führten zu keinem Ergebnis. Die Reaktion mit Phosphorpentasulfid nach Yamasaki,<sup>[70]</sup> führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt. Dabei bildete sich in DMSO ein Gemisch von Methyldisulfanylmethan und analogen Verbindungen, wie z.B. Methyldisulfanylmethylsulfanylmethan, sowie elementarem Schwefel. Auch hier war eine Änderung des Lösungsmittels zu Decalin ohne Erfolg. Eine alternative Strategie, wie sie bei der Synthese von Thiolen bereits Anwendung fand,<sup>[71,72]</sup> war die Einführung einer Tosylat-Funktion, zur anschließenden Reaktion zum Dithiol. Das gewünschte Produkt konnte nicht synthetisiert werden, da es nicht möglich war die Tosylat-Gruppe an den tertiären Alkohol zu addieren. Lediglich 2-Hydroxy-2-methylpropanosylat bildete sich, welches nicht für eine weitere Reaktion geeignet war.

Nun wurde eine andere Strategie verfolgt, mit der 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3) erhalten werden sollte (**Abbildung 2-5**). Das Oxiran (9) wurde mit KSCN umgesetzt und in 2,2-Dimethylthiiran (11) überführt.<sup>[73]</sup> Dies ist eine häufig verwendete Methode um 1,2-Oxide in 1,2-Sulfide zu überführen. Der plausibelste Mechanismus beginnt mit der Ringöffnung des Epoxids (9) durch die Thiocyanation von der sterisch weniger gehinderten Seite (**Abbildung 2-4**). Das so entstandene Anion 2-Methyl-2-hydroxypropylthiocyanat (9a) überträgt die

negative Ladung über eine zyklische Zwischenstufe (**9b**) auf das Schwefelatom. Im letzten Reaktionsschritt spaltet das gebildete 2-Methyl-1-mercaptopropyl-2-cyanat (**9c**) unter Ringschluss die Cyanatfunktion ab.<sup>[74]</sup>



**Abb. 2-4:** Mechanismus der Synthese von 2,2-Dimethylthiiran (**11**) aus dem Epoxid **9**.

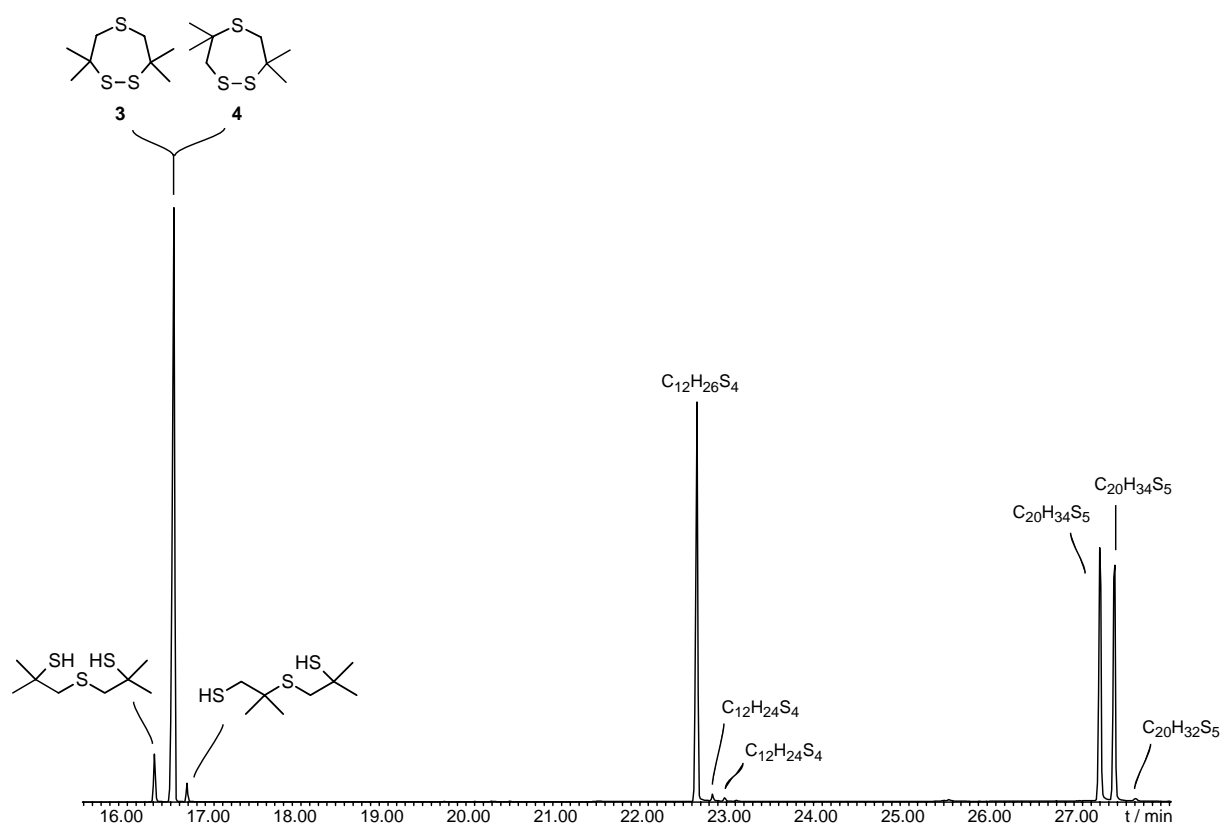


**Abb. 2-5:** Synthese von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**3**) und 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**).

Takeuchi und Nakajima untersuchten die  $S_N2$  Ringöffnung von Thiiranan mit Thiolen auf verschiedene Weisen.<sup>[75]</sup> Dabei nutzten sie unter anderem Zeolit-Gel,  $NH_4Cl$ ,  $H_2SO_4$ , aber auch Methanol mit wenigen Tropfen Triethylamin. Diese zuletzt genannte Methode fand hier in einer kleinen Modifikation ihre Anwendung. Als nukleophiles Reagenz wurde NaSH verwendet um das Episulfid (**11**) zu öffnen. Das entstehende Zwischenprodukt dieser Ringöffnung reagierte wiederum mit dem Thiiran (**11**). Die darauf folgende, spontane, oxidative Ringschlussreaktion von zwei Schwefelatomen führte zu dem Produkt **3**. Dieses konnte, nach ausgedehnter säulenchromatographische Trennung, mit einer Ausbeute von 11% isoliert werden. Die geringe Ausbeute ist auf das Auftreten weiterer Oligomere zurückzuführen, welche allerdings auf Grund der Größe der zu bildenden Ringe überwiegend



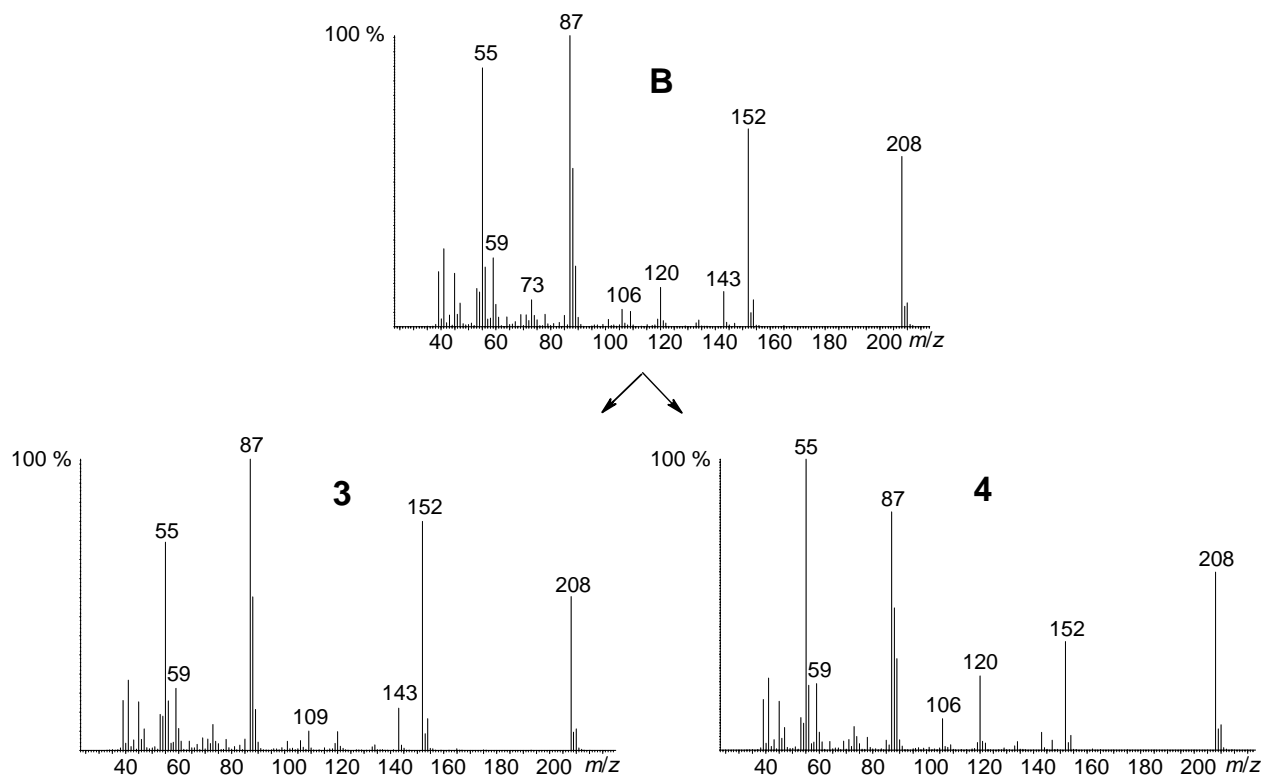
offenkettig vorlagen (**Abbildung 2-6**). Die Verhältnisse der offenen zu den zyklischen Komponenten unterscheiden sich stark. Beim 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) und 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**3**) ist das Verhältnis zu 1-(2-Mercapto-2-methyl-propylsulfanyl)-2-methyl-propan-2-thiol und 2-(2-Mercapto-2-methyl-propylsulfanyl)-2-methyl-propan-1-thiol noch 92:8 zu Gunsten der zyklischen Form. Bei den größeren Ringen mit den Summeformeln  $C_{12}H_{24}S_4$  zur offenen Form  $C_{12}H_{26}S_4$  und  $C_{20}H_{32}S_5$  zu  $C_{20}H_{34}S_5$  ändert sich das Verhältnis zu 99:1 bzw. 99.9:0.1.



**Abb. 2-6:** Chromatogramm der Reaktion von 2,2-Dimethylthiiran (**11**) mit NaSH.

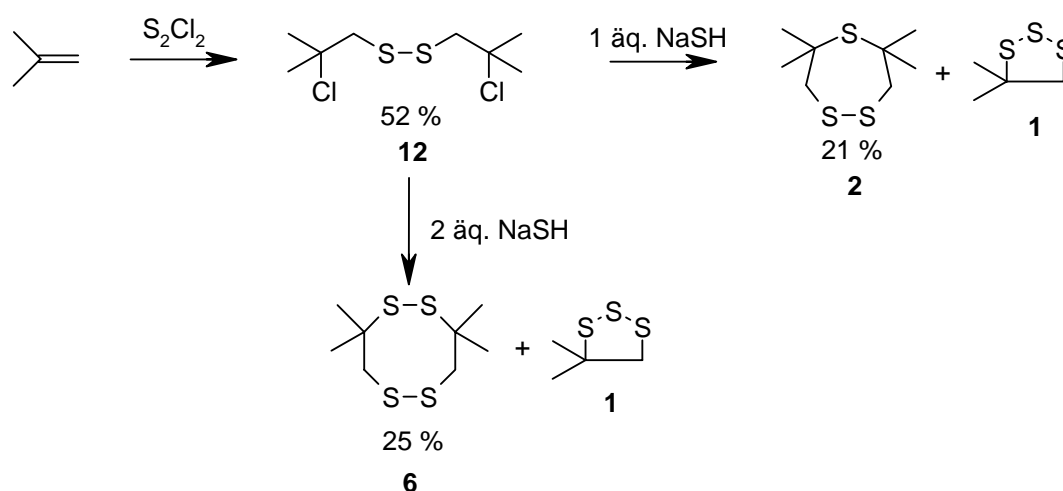
Das Isomere Trithiepan **4** wurde ebenfalls in reiner Form isoliert. Sein Entstehen ist auf die Übertragung eines Wasserstoffatoms vom tertiären auf den primären Schwefel und anschließender Reaktion mit dem Episulfid (**11**) zu erklären (**Abbildung 2-5**). Beide Verbindungen zeigten bei den gaschromatographischen Untersuchungen denselben Retentionsindex auf einer unpolaren BPX-5 Säule. Sie konnten jedoch per Hochtemperatur NMR-Spektroskopie unterschieden werden (**Kapitel 2.3**). Während **3** nur ein Signal für die Methylenheiten aufweist, zeigt Verbindung **4** zwei unterschiedliche Signale, die sich mit der fehlenden Symmetrieebene und der unterschiedlichen chemischen Umgebung im Gegensatz zu **3** erklären lassen. Bei dem Vergleich der Massenspektren und der

Retentionszeiten zeigte sich, dass die Verbindungen **3** und **4** beide in den Extrakten vorhanden waren. Das natürliche Massenspektrum war ein Mischspektrum, aus dem hervorgeht, dass es sich aus Verbindung **3** und **4** im Verhältnis 3:2 zusammensetzt (**Abbildung 2-7**).



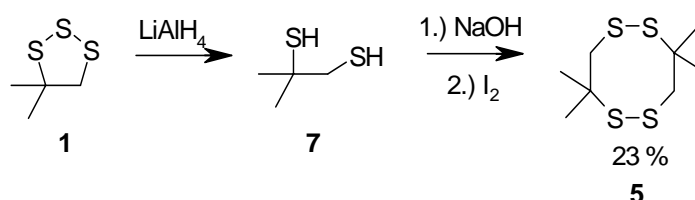
**Abb. 2-7:** Massenspektren der Substanz **B** des Naturextraktes, zusammengesetzt aus einer 3:2 Mischung von den koeluierenden Sulfiden **3** und **4**.

Da die oben gezeigte Synthese keinen Zugang zu den anderen Strukturen bietet, wurde eine alternative Synthesestrategie für die Darstellung vom isomeren Trithiepan **2** verwendet (**Abbildung 2-8**). Das Hauptprodukt bei der Addition von Dischwefeldichlorid an Isobuten ist 2-Chlor-1-(2-chlor-2-methylpropyldisulfanyl)-2-methylpropan (**12**), welches per Destillation isoliert werden kann.<sup>[76]</sup> Hierbei wird vermutet, dass die Addition über intermediäre Thiiraniumkationen verläuft, welche durch einen Angriff des Chlorids geöffnet werden. Dieser Mechanismus wird von eingehenden Untersuchungen zur Kinetik und Stereochemie gestützt. Die Additionsgeschwindigkeit des Chlors hängt dabei von der relativen Nucleophilie des Olefins ab.<sup>[77]</sup> In der darauf folgenden Reaktion mit NaSH, welche eine Substitution von Chlor und den Ringschluss beinhaltet, entstehen je nach Menge des eingesetzten Thiolats die Produkte **2** und **6** in unterschiedlich guten Ausbeuten.



**Abb. 2-8:** Synthese von 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**) und 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**).

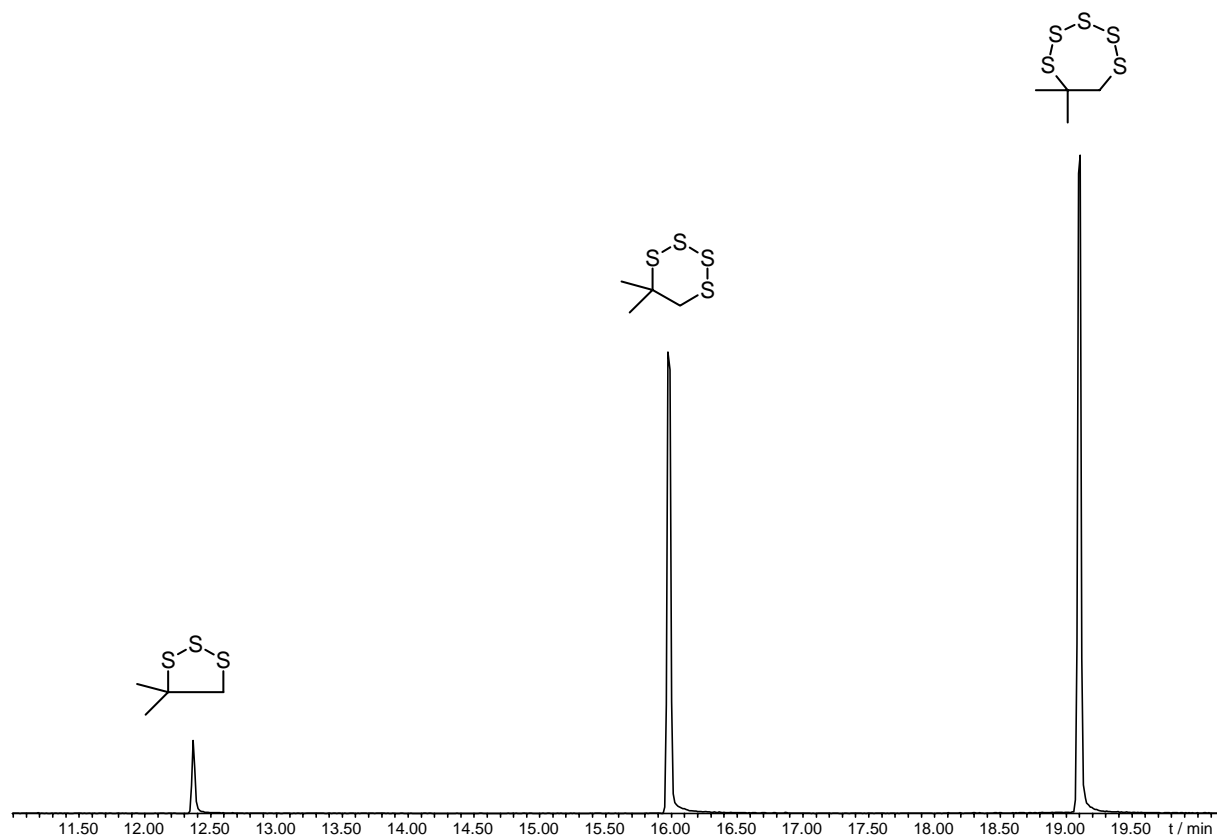
Neben diesen Produkten entsteht auch 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (**1**). Dieses wurde anhand des Mechanismus und des Massenspektrums identifiziert, die Isolierung und Identifizierung per NMR gelang jedoch nicht, da die Substanz instabil ist.<sup>[78]</sup> Für die darauf folgende Reaktion wurde das 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan daher als Rohprodukt eingesetzt (**Abbildung 2-9**).



**Abb. 2-9:** Synthese von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**).

Die Reduktion des Trithiolan **1** mit Lithiumaluminiumhydrid führt zu 2-Methyl-1,2-propandithiol (**8**). Bei dessen oxidativer Kopplung mit NaOH und Iod<sup>[79]</sup> entsteht neben dem zu erwartenden Produkt **5** selbstverständlich auch 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**). Die anderen Nebenprodukte waren überraschender Weise die in diesem Kapitel auftretenden zyklischen Polysulfide **1**, **4**, **7**, sowie 6,6-Dimethyl-1,2,3,4,5-pentathiepan. Dieses wurde zum Anlass genommen, zu untersuchen, ob **8** auch in den Extrakten vorkommt. In der Tat konnte es in Spuren nachgewiesen werden. Darauf wird in der Diskussion in **Kapitel 2.4** noch mal Bezug genommen. Die Verbindung **7** konnte ebenfalls nicht isoliert werden. Genau wie 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (**1**) ist auch 5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian (**7**) in hohen Konzentrationen instabil. Es wurde ebenfalls versucht Verbindung **1** über die

Addition von Schwefel an Isobuten darzustellen. Diese Art von Reaktion wurde von Bartlett und Ghosh beschrieben, die als Reagenz Norbornen verwendet haben.<sup>[80]</sup> Es entstanden bei dieser Reaktion 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (**1**) als Nebenprodukt und 5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian (**7**), sowie 6,6-Dimethyl-1,2,3,4,5-pentathiepan als Hauptprodukte, welche durch ihre GC/MS-Daten identifiziert wurden (**Abbildung 2-10**). Es war hier durch die sehr geringe Ausbeute nicht möglich eines der Produkte zu isolieren.

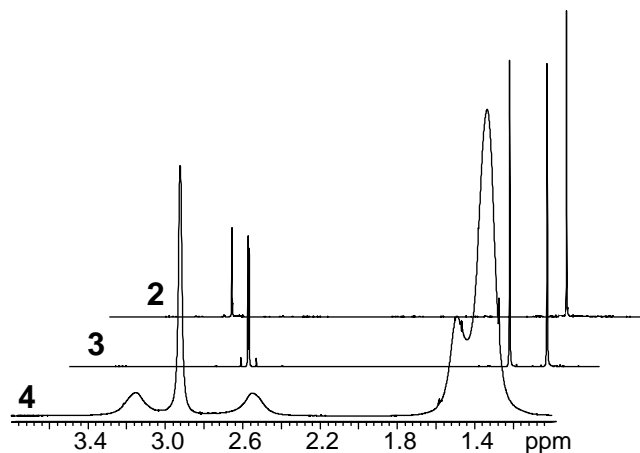


**Abb. 2-10:** Chromatogramm der Reaktion von Isobuten und Schwefel.

Dieses Ergebnis ließ sich bei der Umsetzung von elementarem Schwefel mit 2,2-Dimethylthiiran (**10**) in Methanol unter Zugabe von wenigen Tropfen Triethylamin exakt reproduzieren, wobei auch ähnlich schlechte Ausbeuten unter einem Prozent erzielt wurden.

### 2.3 NMR Spektroskopische Daten

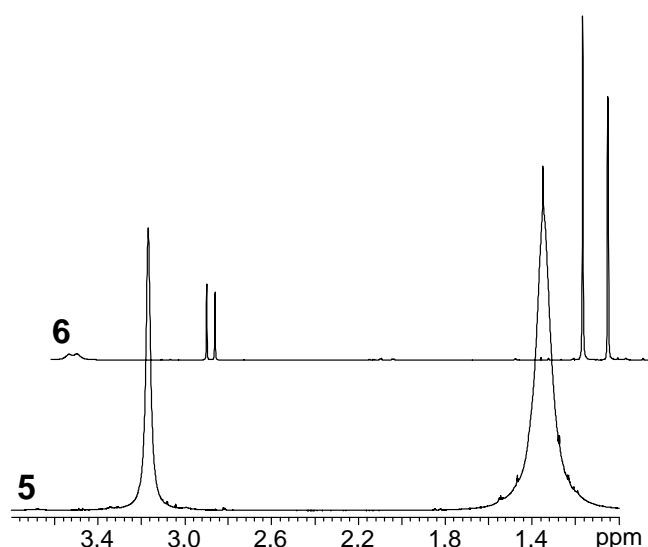
Die zyklischen Polysulfide zeigen bei Raumtemperatur sehr interessante NMR-Daten. Die Trithiepane (**Abbildung 2-11**), sowie die Tetrathiocane (**Abbildung 2-12**) weisen dabei unterschiedlich flexible Ringkonformationen auf.



**Abb. 2-11:**  $^1\text{H}$ -NMR Spektren der Trithiepane **2**, **3** und **4** bei Raumtemperatur.

Aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren geht hervor, dass bei 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**) die Methylgruppen und die Methylengruppen je ein Signal geben, während beim 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**3**) die 'axialen' und 'äquatorialen' Methylgruppen unterschiedlich abgeschirmt sind. Auch die Wasserstoffatome der Methylengruppen spalten zu zwei Dubletts eines AB Spinsystems auf. Dies spricht dafür, dass die Konformation des 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan gegenüber der Konformation des 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan bei Raumtemperatur wesentlich flexibler ist. Das Spektrum von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) scheint eine Flexibilität zu besitzen, die bei Raumtemperatur zwischen denen der anderen Verbindungen liegt. Offensichtlich steigt die Flexibilität dieser Ringsysteme von **3** über **4** zu **2**. Beim Trithiepan **4** konnten bei Raumtemperatur keine genauen Daten entnommen werden, da die Signale koaleszieren (**Abbildung 2-11**).

Die Spektren von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**) und 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**) zeigen ein ähnliches Bild (**Abbildung 2-12**).



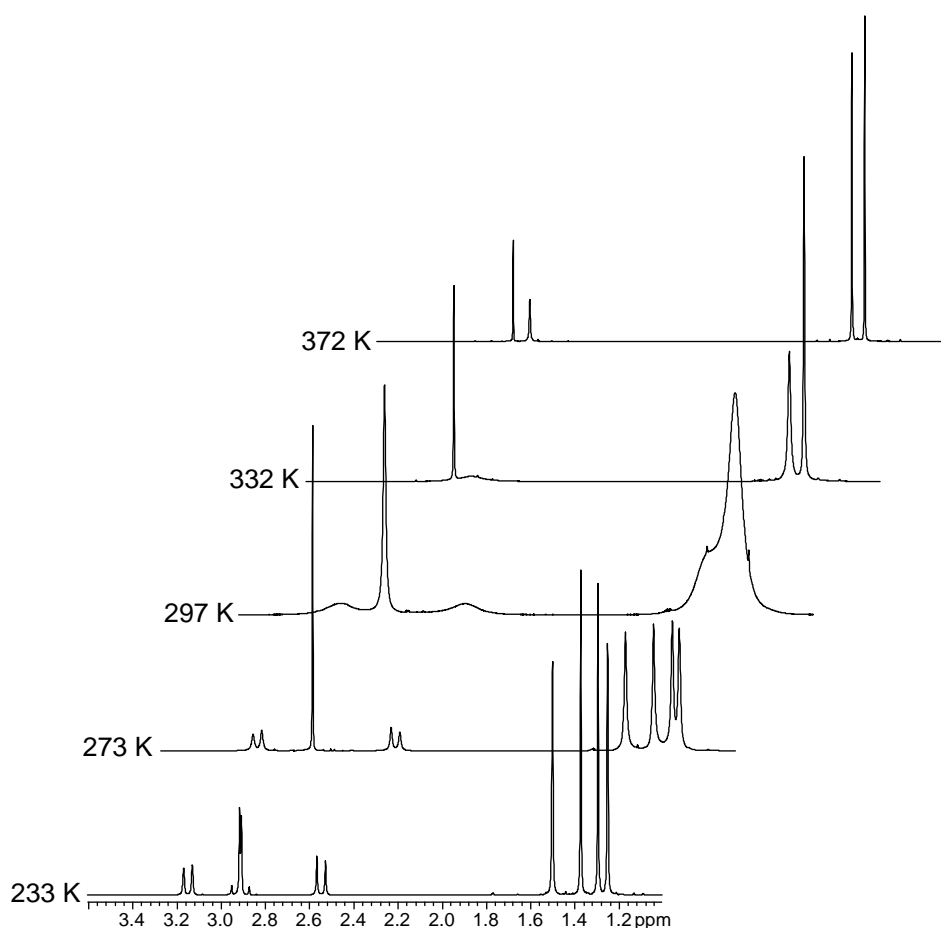
**Abb. 2-12:**  $^1\text{H}$ -NMR Spektren der Tetrathiocane bei Raumtemperatur.

Die Flexibilität von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**) ist bei Raumtemperatur sehr eingeschränkt, so dass die Signale aufspalten. Das Spektrum von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**) hingegen scheint nahe am Koaleszenzpunkt zu sein, wo die Signale überlappen. Dies weist eine gewisse Ähnlichkeit zum Spektrum von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) in **Abbildung 2-11** auf.

Zur Bestimmung der verschiedenen Konformationen wurden an diesem Punkt dynamische NMR-Untersuchungen durchgeführt. Im folgenden Kapitel werden die Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen gezeigt und die daraus resultierenden Ergebnisse diskutiert. Die folgenden Untersuchungen werden hier exemplarisch am Beispiel des 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) ausführlich gezeigt, wurden aber für alle gezeigten Oligosulfide durchgeführt.

### 2.3.1 Konformationsanalyse von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**)

Zur Ermittlung der Konformation von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) wurden zunächst  $^1\text{H}$ -NMR-Daten bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen (**Abbildung 2-13**). Bei niedrigen Temperaturen spalten die Wasserstoffatome der Methylengruppen zu Dubletts auf und die axialen und äquatorialen Methylgruppen geben ebenfalls unterschiedliche Signale. Bei einer Erhöhung der Temperatur fallen die Signale zusammen und man erkennt lediglich die unterschiedlichen Verschiebungen der Methylen- und Methylgruppen auf Grund ihrer unterschiedlichen chemischen Umgebung.



**Abb. 2-13:**  $^1\text{H}$ -NMR von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) bei verschiedenen Temperaturen.

Anhand der gewonnenen Daten ist es nun möglich die Koaleszenztemperatur und die Geschwindigkeitskonstante des Umklappprozesses zu ermitteln.

Mit Hilfe der Formel (**I**) lässt sich die Geschwindigkeitskonstante  $k_c$  ermitteln. Dazu ist es nötig die Frequenzdifferenz  $\Delta\nu$  zweier nicht miteinander koppelnden Kerne zu ermitteln, deren Signale möglichst die gleiche Intensität haben.<sup>[81]</sup>

$$k_c = \frac{\pi\Delta\nu}{\sqrt{2}} = 2,22\Delta\nu \quad (\text{I})$$

Für das Spektrum von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) bei 233 K ist das  $\Delta\nu = 82.61 \text{ s}^{-1}$  und somit ergibt sich für  $k_c$  ein Wert von  $183.39 \text{ s}^{-1}$ . Die Geschwindigkeitskonstante  $k_c$  wird hier durch  $\Delta\nu$  bestimmt und  $\Delta\nu$  wiederum ist proportional zur magnetischen Flussdichte, also der Messfrequenz. In der Konsequenz ist  $k_c$  bei höheren Messfrequenzen größer. Das wiederum führt dazu, dass die Koaleszenztemperatur  $T_c$  keine Konstante ist, sondern eine von

der Messfrequenz abhängige Größe. Die Koaleszenz bei höheren Frequenzen wird dann auch erst bei höheren Temperaturen erreicht. Eine Faustregel besagt:

- Bei doppelter Messfrequenz liegt  $T_c$  um etwa 10°C höher<sup>[81]</sup> –

Mit Hilfe der Eyring-Gleichung (II) ist es möglich die freie Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^{**}$  des Umlappprozesses zu ermitteln. Dabei gilt:

$$k = x \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^{**}/RT} \quad (\text{II})$$

$k_B$  = Boltzmann-Faktor =  $3.2995 \times 10^{-24}$  cal K<sup>-1</sup>

$x$  = Transmissionskoeffizient

$h$  = Plancksches Wirkungsquantum =  $1.5836 \times 10^{-34}$  cal s

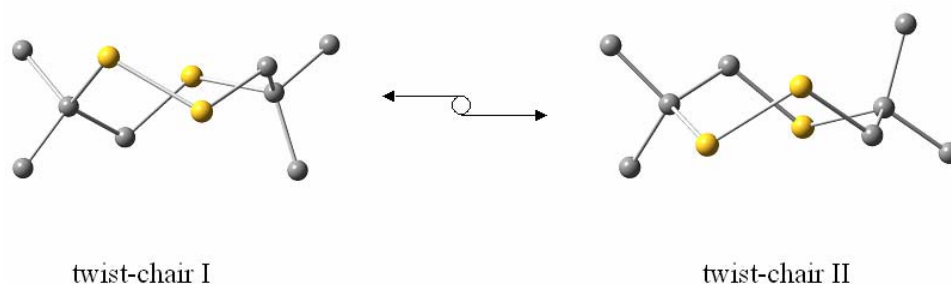
Es ergibt sich für die freie Aktivierungsenthalpie:

$$\Delta G^{**} = 4.58 T_c \left( 10.32 + \log \frac{T_c}{k_c} \right) \text{ cal mol}^{-1} \quad (\text{III})$$

Für die Berechnung sind lediglich ein Wert für die Geschwindigkeitskonstante und ein Wert für die Koaleszenztemperatur notwendig.<sup>[81]</sup> Aus den Untersuchungen per dynamischer NMR ergibt sich für die Messfrequenz von 400 MHz eine Koaleszenztemperatur von 288 K. Durch einsetzen dieser Werte in die Formel, lässt sich für  $\Delta G^{**}$  ein Wert von 13.87 kcal mol<sup>-1</sup> ermitteln.

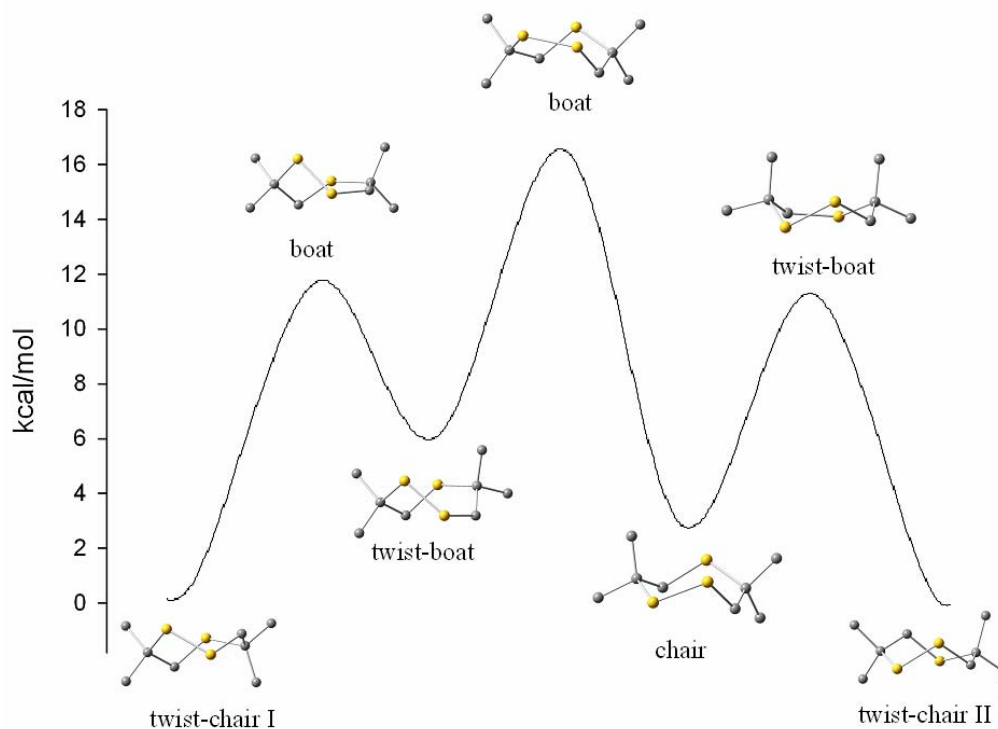
Um die genauen räumliche Anordnungen des 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) und die Umwandlung dieser ineinander zu ermitteln, ist es notwendig die gewonnen Daten mit theoretischen zu vergleichen. Hierzu wurde die konformelle Komplexität und die dynamischen Eigenschaften der Ringumwandlung untersucht und eine Reihe von DFT (density functional theory) Gasphasen Kalkulationen von Dr. Grunenberg durchgeführt.<sup>[82]</sup> Diese Konformationen wurden als Startpunkt für GIAO genutzt (gauche independent atomic orbitals).<sup>[83]</sup> Im ersten Schritt wurde eine ausführliche Kraftfeld Analyse (MMFF)<sup>[84]</sup> mit einem Scan der Energie-Oberfläche durchgeführt. Alle dabei ermittelten Minima wurden per B3LYP-Dichtefunktional optimiert,<sup>[85]</sup> in Kombination mit einem dreifachen Zeta-Basissatz (6-311+G(d,p)). Dann wurden die Energien und Geometrien für diese Minima ermittelt. **Abbildung 2-14** zeigt die beiden Strukturen der energetisch niedrigsten Minima.





**Abb. 2-14:** Umwandlung der 'twist-chair'-Enantiomere I und II von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) ineinander.

Dabei wurden von Dr. Grunenberg auch alle Zwischenstufen, die das Molekül bei dem Umklappprozess durchläuft, ermittelt (**Abbildung 2-15**). Der Umklappprozess durchläuft einige 'chair'-, 'boat'- und 'twist-boat'-Konformationen. Da die beiden 'twist-chair' Konformationen sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, lässt sich sagen, dass 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan eine planare Chiralität aufweist. Es existieren zwei energetische Minima, die beide als bevorzugte geometrische Anordnung in Frage kommen. Alle stationären Punkte wurden per B3LYP/6-311G(d,p) Theorie optimiert.

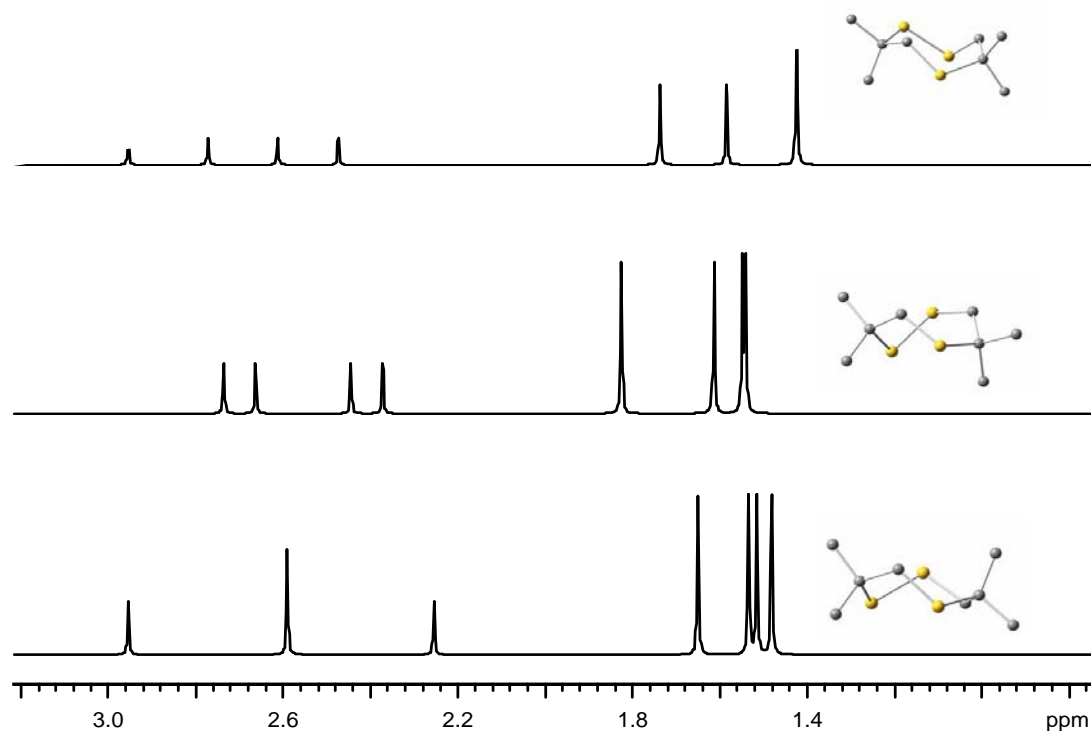


**Abb. 2-15:** Konformelle Komplexität von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) im Energiediagramm.

Ausgehend vom 'twist-chair I'-Minimum ist  $6.17 \text{ kcal mol}^{-1}$  höher das nächste Minimum erreicht. Dieses 'twist-boat'-Minimum wird über einen 'boat'-Übergangszustand erreicht und für diesen Umklappprozess muss eine Energiebarriere von  $11.43 \text{ kcal mol}^{-1}$  überwunden werden. Im Falle einer Rückwandlung muss eine Barriere von  $5.26 \text{ kcal mol}^{-1}$  überwunden werden. Der nächste Übergangszustand 'boat' ist wiederum  $9.93 \text{ kcal mol}^{-1}$  höher und führt zu dem nächsten 'chair'-Minimum (Rückwandlung:  $13.51 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Diese geometrische Form ist sehr wichtig für die NMR-Untersuchungen, da sie nur  $2.60 \text{ kcal mol}^{-1}$  höher liegt als die 'twist-chair'-Konformation. Bevor letztendlich die 'twist-chair II'-Konformation erreicht ist, ist ein weiterer Übergangszustand gezeigt ( $8.70 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; Rückwandlung:  $11.23 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Diese Konformation wird am besten durch den Begriff 'twist-boat' beschrieben.

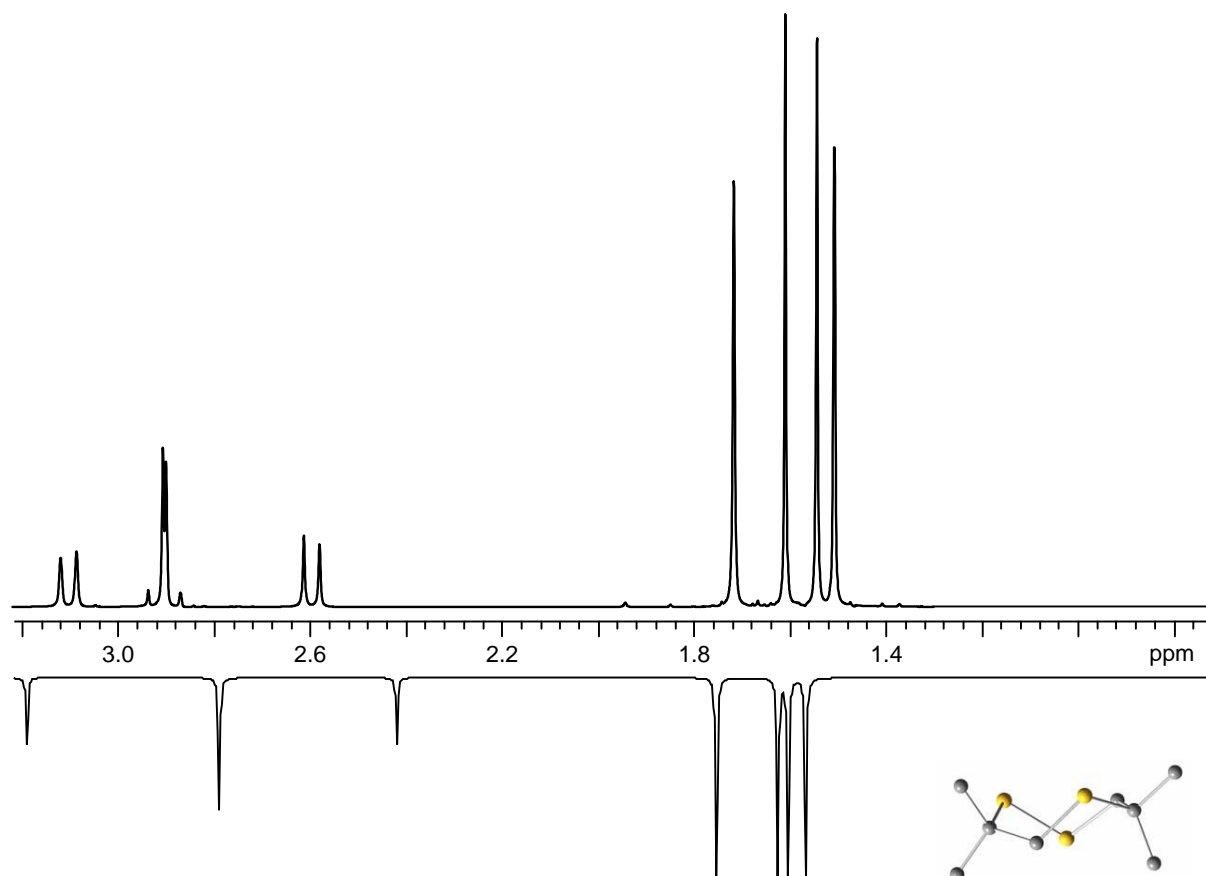
Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass der vollständige Umklappprozess von 'twist-chair I' zu 'twist-chair II' über zwei lokale Minima verläuft. Die Aktivierungsenergie dieses Prozesses liegt bei  $13.51 \text{ kcal mol}^{-1}$  in der Gasphase. Dieser Wert passt hervorragend zu unserem experimentell ermittelten Wert von  $13.87 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Im Folgenden wurden die  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der verschiedenen Minima errechnet und mit den experimentellen Daten verglichen. **Abbildung 2-16** zeigt die verschiedenen  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der Minima 'chair', 'boat' und 'twist-chair' (von oben nach unten).



**Abb. 2-16:** Simulierte  $^1\text{H}$ -NMR-DFT-Spektren der verschiedenen, energetisch günstigen, Konformationen von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) in der Gasphase.

Bei den theoretischen Betrachtungen der NMR-Daten wurde lediglich die Verschiebung der Signale berechnet und ihre Multiplizität vernachlässigt. Alle Kalkulationen wurden mit den Programmen Gaussian 03<sup>[86]</sup> und Macromodel 6.0<sup>[87]</sup> durchgeführt. Der Vergleich des simulierten DFT-Spektrums von 'twist-chair' in der Gasphase, mit dem Tieftemperatur <sup>1</sup>H-NMR von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zeigt eine gute Übereinstimmung (**Abbildung 2-17**).

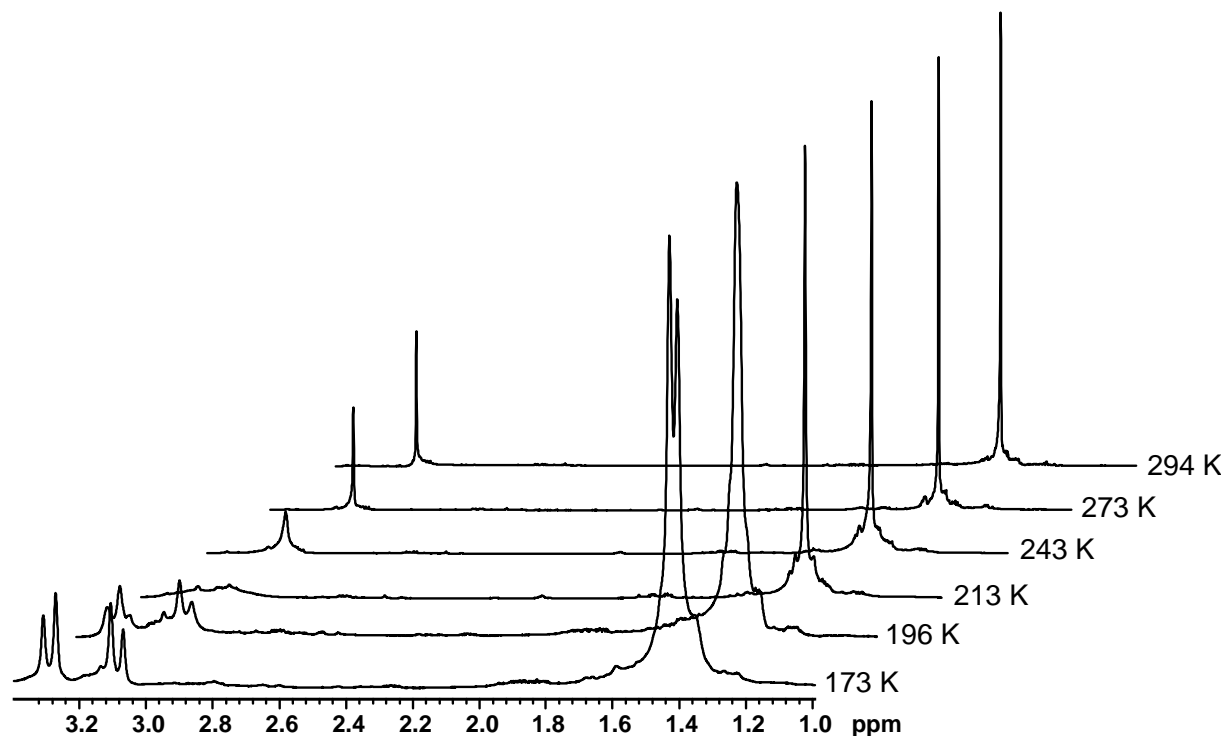


**Abb. 2-17:** <sup>1</sup>H-NMR Vergleich der experimentellen (Oben) mit den berechneten Daten (Unten).

Da es sich bei dem DFT-Spektrum um ein Gasphasen-NMR handelt, können die geringen Abweichungen vernachlässigt und die 'twist-chair'-Konformation als die bevorzugte angesehen werden. Der Vergleich der anderen DFT-Spektren mit den gemessenen Daten zeigt deutliche Unterschiede. Diese Struktur weist allerdings keinerlei mögliche Symmetrioperationen auf, außer der Identitätsoperation, die das Molekül unverändert lässt. Damit ist die einzig mögliche Punktgruppe, die dem Molekül zugeordnet werden kann, die chirale Punktgruppe *C<sub>i</sub>*.

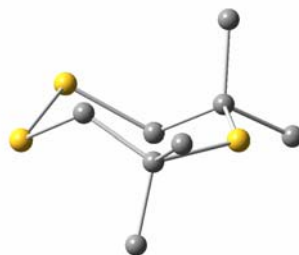
### 2.3.2 Konformationsanalyse von 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (2)

Die  $^1\text{H}$ -NMR Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen zeigen die zu erwartenden Aufspaltungen der Methylen- und Methylsignale (**Abbildung 2-18**).



**Abb. 2-18:**  $^1\text{H}$ -NMR Spektren von 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (2) bei verschiedenen Temperaturen.

Ausgehend von 294 K war es möglich, die Methylen-signale bis zur minimal möglichen Temperatur des NMR-Spektrometers von 173 K komplett aufzuspalten. Dabei zeigen sich die zu erwartenden Dubletts, die mit einem Dacheffekt in Beziehung zu einander stehen. Eine vollständige Trennung der Methylsignale war hier nicht möglich. Die Aufspaltung der Signale reicht allerdings aus, um eine Konformationsanalyse durchzuführen. Nach dem bereits in **Punkt 2.3.1** dargestellten Verfahren ergibt sich als bevorzugte Konformation die in **Abbildung 2-19** dargestellte sesselartige Anordnung.

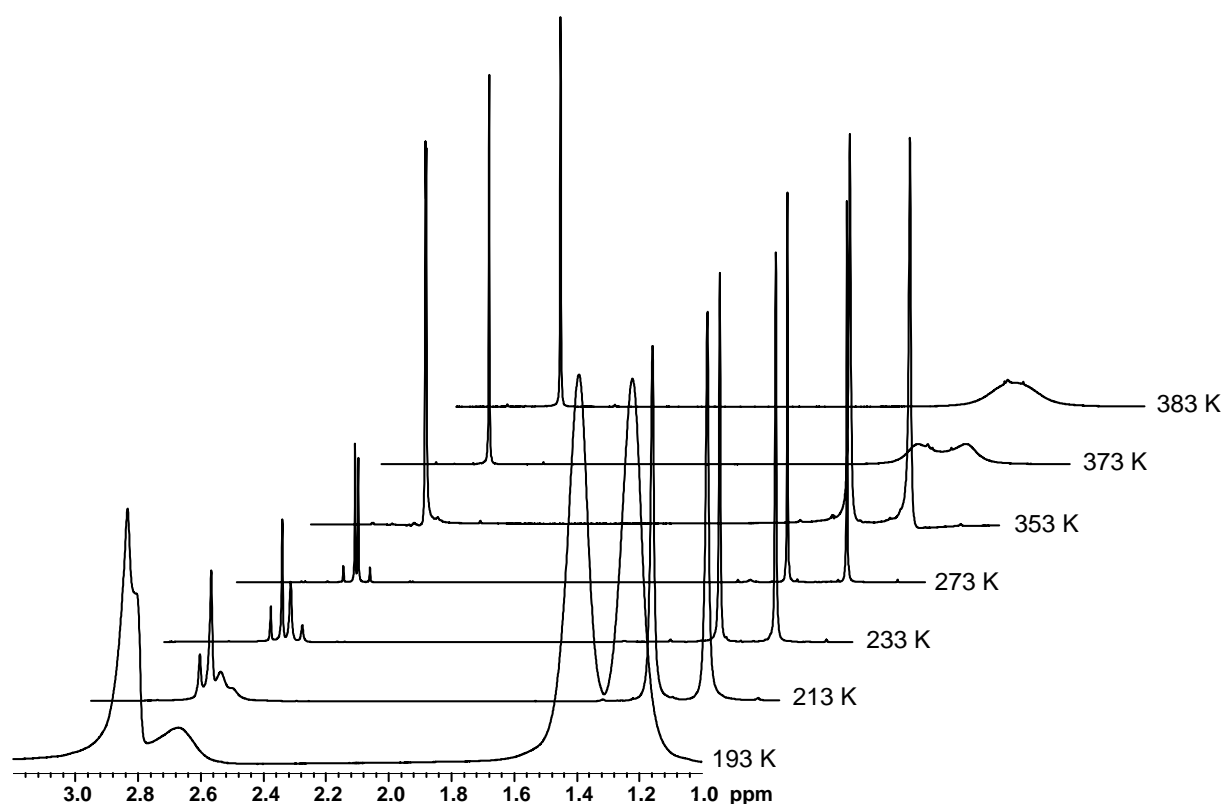


**Abb. 2-19:** Bevorzugte räumliche Anordnung des 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (2).

Aus den NMR Spektren kann eine Koaleszenztemperatur von 196 K und somit eine Aktivierungsenthalpie des Umklappprozesses von 10.14 kcal/mol ermittelt werden. Dieses Molekül lässt sich der  $C_2$ -Punktgruppe zuordnen. Hier zeigt sich eine offensichtlich mögliche Rotation als Symmetrieoperation um  $180^\circ$ , also  $360^\circ/2$ , was zu einer Ordnung der Rotation von 2 führt (zweizählige Achse).

### 2.3.3 Konformationsanalyse von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3)

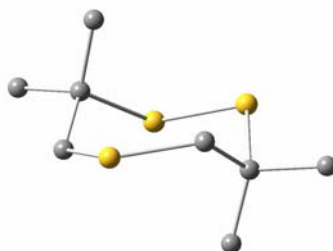
Da sich beim  $^1\text{H}$ -NMR des 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3) bei Raumtemperatur bereits eine Aufspaltung der Signale zeigte, wurde versucht die Wasserstoffatome der Methylgruppen weiter aufzuspalten (**Abbildung 2-20**).



**Abb. 2-20:**  $^1\text{H}$ -NMR Spektren von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3) bei verschiedenen Temperaturen.

Dies konnte mit den gegebenen Möglichkeiten nicht erreicht werden. Die Rotationsbarriere der Methylgruppen ist sehr klein und somit ist die NMR Messung auch bei tiefen Temperaturen langsamer als die Rotation. Es zeigte sich lediglich eine Verbreiterung der Signale, jedoch keine Aufspaltung. Um die Drehung der Methylgruppe langsamer als die NMR-Messung zu machen, muss das zu untersuchende System die Drehung sterisch hindern. Dies ist bei den untersuchten Oligosulfiden schwer vorstellbar. Bei anderen Systemen, wie zum Beispiel 9-Methyltriptycene, wurde dies bereits erfolgreich durchgeführt.<sup>[88]</sup> Bei

Erhöhung der Temperatur konnte aber eine Koaleszenz beobachtet werden. Die Methylengruppen zeigen bei 353 K bereits ein scharfes Singulett und die Signale der Methylgruppen fallen erst bei höheren Temperaturen ineinander. Es zeigt sich eine Koaleszenztemperatur von 380 K. Eine höhere Temperatur konnte nicht erreicht werden, was zu einem deutlich scharfen Singulett geführt hätte. Die bevorzugte räumliche Anordnung ist in **Abbildung 2-21** gezeigt.

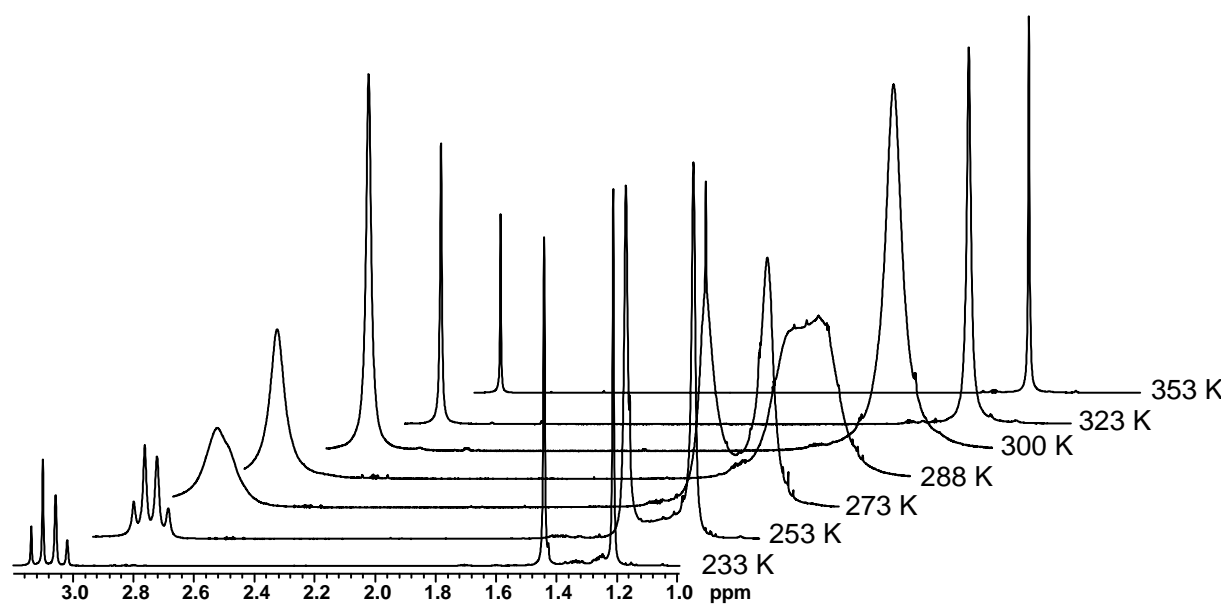


**Abb. 2-21:** Bevorzugte räumliche Anordnung des 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**3**).

Hier zeigt sich ebenfalls eine sesselförmige Anordnung, ähnlich der des 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**). Anhand der Koaleszenztemperatur ergibt sich  $\Delta G^{**}$  zu 18.56 kcal/mol. Da auch hier, wie beim 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**), als Symmetrieoperation eine Rotation um eine zweizählige Achse durchgeführt werden kann, ist die dazugehörige Punktgruppe  $C_2$ .

#### 2.3.4 Konformationsanalyse von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**)

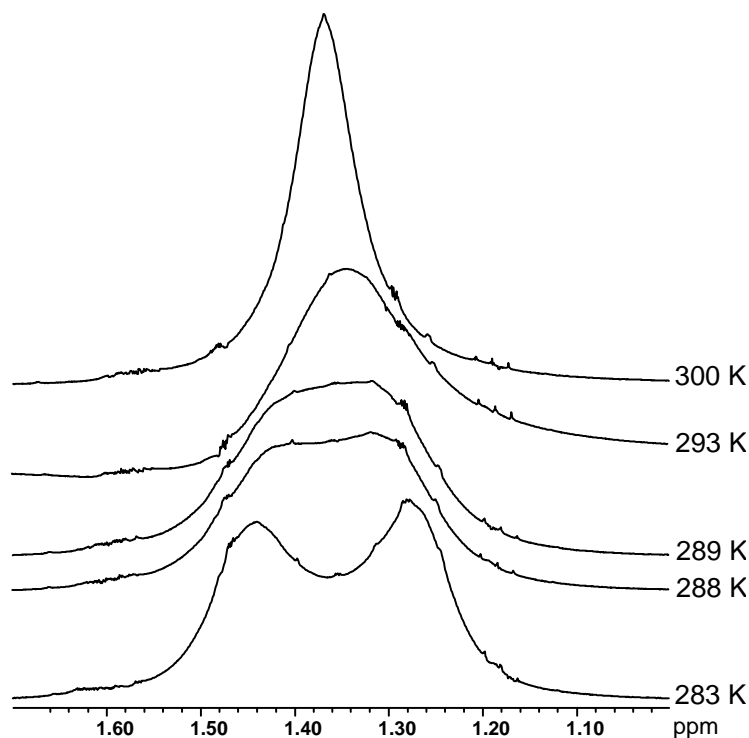
Bei der Analyse der  $^1\text{H}$ -NMR Spektren des 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**) bei verschiedenen Temperaturen, lässt sich im Temperaturbereich zwischen 233 K und 353 K der zu erwartende Verlauf erkennen (**Abbildung 2-22**). Die bei Raumtemperatur noch verbreiterten Signale der Methylen- und Methylgruppen, geben bei höheren Temperaturen deutlich scharfe Signale. Wie schon bei den Trithiepanen beobachtet, spalten diese bei tieferen Temperaturen ebenfalls auf. Hier ist bereits bei 233 K die NMR-Messung deutlich schneller als der Umklappprozess und die Konformation quasi `eingefroren`.



**Abb. 2-22:**  $^1\text{H}$ -NMR Spektren von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (5) bei verschiedenen Temperaturen.

Im Temperaturbereich um 288 K lässt sich hier die Ermittlung des Koaleszenzpunktes zeigen.

**Abbildung 2-23** zeigt eine Vergrößerung der Methylsignale bei den  $^1\text{H}$ -NMR Spektren.



**Abb. 2-23:** Vergrößerung der Methylsignale den  $^1\text{H}$ -NMR Spektren von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (5) bei verschiedenen Temperaturen.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Methylsignale bei 383 K noch getrennt sind. Bereits bei 288 K fallen diese Signale zusammen, dennoch lässt sich eine schmale 'Brücke' zwischen

ihnen noch erkennen. Auch bei 289 K sind die Signale noch nicht vollständig ineinander übergegangen. Erst bei 293 K lassen sich die Signale nicht mehr voneinander unterscheiden und die Koaleszenz ist zu erkennen. Bei etwas höheren Temperaturen, wie 300 K, läuft das Signal etwas spitzer zu.

Auch hier ist eine sesselförmige Anordnung als die bevorzugte ermittelt worden (**Abbildung 2-24**).



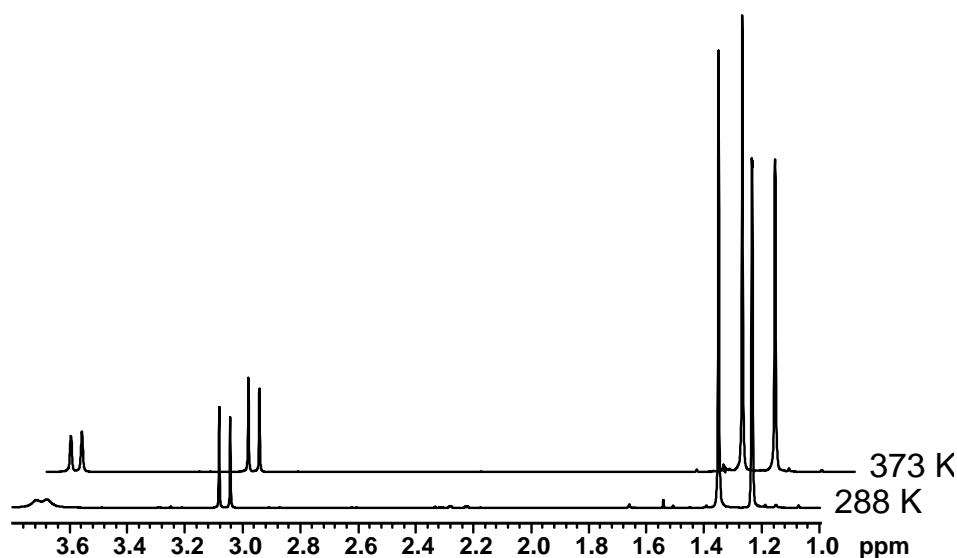
**Abb. 2-24:** Bevorzugte räumliche Anordnung des 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (5).

Für die Aktivierungsenthalpie des Umklappprozesses ergibt sich ein Wert von 14.06 kcal/mol. In dieser Darstellung ist die zu dem Molekül gehörige Punktgruppe sehr gut zu erkennen. Da sich alle Atome des Moleküls durch eine Drehspiegelachse ineinander überführen lassen, lässt sich hier die chirale Punktgruppe  $S_2$  zuordnen.

### 2.3.5 Konformationsanalyse von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (6)

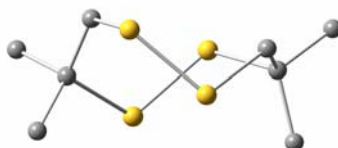
In dem Temperaturbereich, in dem mit dem gegebenen NMR Gerät experimentiert werden kann, sind die  $^1\text{H}$ -NMR Daten wenig ergiebig. **Abbildung 2-25** zeigt die  $^1\text{H}$ -NMR Spektren für 288 K und 373 K. Es ist zu erkennen, dass sich das verbreiterte Methylenignal bei ca. 3.6 ppm bei höheren Temperaturen zu einem deutlichen Dublett ausbildet. Leider ist aber hier keine Koaleszenz zu erkennen, weder bei den Methylenignalen noch bei den Signalen der Methylgruppen. Weitere Untersuchungen wurden auf Grund der zu erwartenden, geringen Rotationsbarriere nicht durchgeführt.





**Abb. 2-25:** <sup>1</sup>H-NMR Spektren von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**) bei 288 K und 373 K.

Es wurde aber auch hier eine bevorzugte räumliche Anordnung ermittelt. Sie ähnelt der des 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) und kann deshalb ebenfalls als 'twist-chair' Konformation bezeichnet werden.

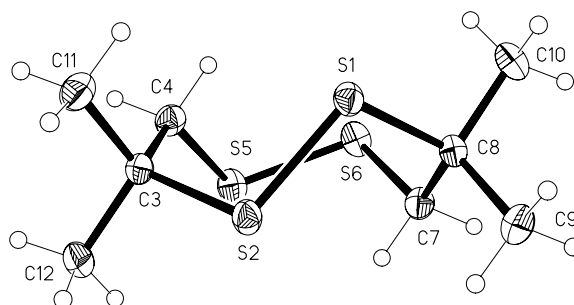


**Abb. 2-26:** Bevorzugte räumliche Anordnung des 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**).

Die theoretischen Berechnungen der Aktivierungsenthalpie ergaben einen Wert von ungefähr 21 kcal/mol. Dies würde einer Koaleszenztemperatur von circa 420 K entsprechen. Da hier die einzig durchführbare Symmetrieoperation die Identitätsoperation ist, das Molekül dabei also unverändert bleibt, lässt es sich, wie bei 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**), nur der Punktgruppe  $C_1$  zuordnen.

Die in den dynamischen <sup>1</sup>H-NMR Experimenten deutlich werdende Stabilität der Konformation machte es möglich einen Kristall zur Röntgenstruktur zu züchten. Hierfür wurden 50 mg der Substanz in 1 ml Dichlormethan gelöst und dieses über einen Zeitraum von 5 Tagen langsam verdampft. Die Strukturanalyse zeigt eine deutlich 'sesselartige' Struktur, der die  $C_2$  Punktgruppe zugeordnet werden kann (**Abbildung 2-27**). Diese Strukturanalyse,

die erst zu einem späteren Zeitpunkt der Arbeiten durchgeführt wurde, zeigt deutliche Abweichungen von der errechneten Konformation.



**Abb. 2-27:** Röntgenstruktur von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**).

Eine erneute Überprüfung der bereits im *Journal of Organic Chemistry* veröffentlichten Ergebnisse<sup>[89]</sup> durch Dr. Grunenberg zeigte, dass die gezeigte Struktur (**Abbildung 2-27**) auch in der Gasphase ca. 4 kcal/mol stabiler ist als die zunächst prognostizierte 'twist-chair' Struktur (**Abbildung 2-26**). Dieser Fehler ist auf die theoretische Konformationsanalyse zurückzuführen, welche im vorliegenden Fall nicht so ausführlich durchgeführt wurde wie beim 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**). Zunächst angenommene Kristallpackungseffekte konnten somit ausgeschlossen werden und daher wurde die eigentliche Struktur bei den vorherigen Kalkulationen schlicht übersehen. Alle für die Röntgenstrukturanalyse aufgezeichneten Daten sind im **Appendix** zu finden.

## 2.4 Resultate und Diskussion

Im Laufe der Untersuchungen und Synthesen konnte gezeigt werden, dass die Oligosulfide **1-7** sowie das Dithiol **8** Naturstoffe sind. Das Massenspektrum der zuvor unbekannten Verbindung **A** stimmt mit dem Massenspektrum von 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (**1**) überein. Wie bereits gezeigt setzt sich das Massenspektrum der Verbindung **B** aus den Verbindungen 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**3**) und 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) zusammen. Auch die unbekannte Substanz **C** ließ sich als 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**) identifizieren. Die strukturell analogen Verbindungen 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**) und 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**) stimmten mit den Massenspektren der Verbindungen **D** und **E** überein. Die bereits erwähnte Tatsache, dass die oxidative Umsetzung von 2-Methyl-1,2-propandithiol (**8**) zu den Produkten **1, 4-7**, sowie 6,6-Dimethyl-1,2,3,4,5-pentathiepan führte, gab Anlass nach dieser Verbindung in den Extrakten zu suchen. Das Dithiol wurde in Spuren gefunden und gibt damit einen

Hinweis auf eine mögliche Biosynthese, ausgehend von **8**. Da auch 5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian (**7**) und 6,6-Dimethyl-1,2,3,4,5-pentathiepan bei der Oxidation entstanden, wurde der Extrakt auch auf diese Verbindungen hin geprüft. Lediglich das Tetrasulfid (**7**) konnte nachgewiesen werden.

Um dem Hinweis auf einen möglichen Precursor nachzugehen, der sich nach der Oxidation des Dithiols (**8**) ergab, wurde die Verbindung mehrere Monate offen an der Luft stehen gelassen. Die Ergebnisse der wichtigsten Schwefelverbindungen sind in **Tabelle 2-2** gegeben. Detaillierte Daten finden sich im **Appendix**.

**Tabelle 2-2:** Ausgesuchte Schwefelverbindungen aus den Oxidationsreaktionen und ihre relativen Konzentrationen in % (GCMS).

Verbindung	Ox. mit I <sub>2</sub>	Luftox.
2,2-Dimethyl-1,2-propandithiol ( <b>8</b> )	---	< 1
4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan ( <b>1</b> )	16.2	< 1
5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian ( <b>7</b> )	4.7	---
1-(2-Mercapto-2-methyl-propylsulfanyl)-2-methyl-propan-2-thiol	---	10.4
3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>4</b> )	32.6	1
3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>3</b> )	---	1
2-(2-Mercapto-2-methyl-propylsulfanyl)-2-methyl-propan-1-thiol	3	9
4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>2</b> )	< 1	2
2-(2-Mercapto-1,1-dimethyl-ethylsulfanyl)-2-methyl-propan-1-thiol	---	28
6,6-Dimethyl-1,2,3,4,5-pentathiepan	3.4	---
3-(2-Mercapto-2-methyl-propyldisulfanyl)-3-methyl-butan-1-thiol	4.1	---
3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan ( <b>6</b> )	18.2	2
3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan ( <b>5</b> )	8.1	< 1

Bei der Luftoxidation, über einen Zeitraum von drei Monaten, bildeten sich wie erwartet die Verbindungen **1-6**. Allerdings waren diese nur in geringen Mengen enthalten. Die Hauptkomponenten der Oxidation waren die offenkettigen Verbindungen der Trithiepane und Tetrathiocane wie zum Beispiel 1-(2-Mercapto-2-methyl-propylsulfanyl)-2-methyl-propan-2-thiol. Auch andere, analoge Verbindungen, mit den Summenformeln C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>S<sub>n</sub> (n = 3-7), sowie deren offenen Komponenten wurden gefunden, konnten aber in den Naturextrakten nicht nachgewiesen werden und wurden deshalb auch nicht näher identifiziert. Dies unterstützt die

Annahme, dass das Dithiol an der Biosynthese beteiligt ist. Die Tatsache, dass bei der Luftoxidation fast nur die offenkettigen Verbindungen entstanden sind zeigt, dass die Biosynthese wahrscheinlich enzymatisch unterstützt wird, ähnlich der Biosynthese von Dimethyldisulfid in Bakterien.<sup>[90]</sup> Die gaschromatographischen Daten der Luftoxidation, sowie der Oxidation des Dithiols (**8**) mit Iod und NaOH finden sich im **Appendix**.

Obwohl die Trithiepane und Tetrathiocane einen sehr charakteristischen 'dieselartigen' Geruch aufweisen und die Bakterienstämme stark riechen, konnten die Schwefelverbindungen weder mit CLSA (Closed-Loop-Stripping-Analysis) noch mit SPME (Festphasenmikroextraktion) im Gasraum nachgewiesen werden. Flüssigkulturen und Kulturen auf Agarplatten wurden für die Untersuchung herangezogen. Es zeigte sich bei einer Extraktion mit Ethylacetat, dass die Oligosulfide enthalten waren, nur konnten sie nicht mit den genannten Methoden detektiert werden. Auch das Dithiol, welches einen starken Geruch aufweist und offensichtlich die Geruchsrezeptoren für einige Zeit blockiert, konnte so nicht nachgewiesen werden.

Die dynamischen NMR Untersuchungen und theoretischen Kalkulationen zeigten die bevorzugten Konformationen der Oligosulfide. **Tabelle 2-3** gibt zusammenfassend die kalkulierten Werte wieder. Die Aktivierungsenthalpien geben den Verlauf der Flexibilitäten wieder, der aus den <sup>1</sup>H-NMR Spektren vorhergesagt wurde. Von den Trithiepanen weist **3** mit 18.56 kcal/mol die geringste Flexibilität auf. Dies war im Vergleich der Spektren bei Raumtemperatur, in dem bereits eine vollständige Separierung der Signale stattfand, zu erwarten. Mit 13.87 kcal/mol liegt **4** mit seiner Flexibilität zwischen **3** und **2**, wie bereits vermutet.

**Tabelle 2-3:** Frequenzunterschiede ( $\Delta\nu$ ), Geschwindigkeitskonstanten ( $k_c$ ), Koaleszenztemperaturen ( $T_c$ ) und Aktivierungsenthalpien ( $\Delta G^{**}$ ) der Umlappprozesse der Komponenten **2-6**.

Verbindung	$\Delta\nu$ [Hz]	$k_c$ [1/s]	$T_c$ [K]	$\Delta G^{**}$ [kcal/mol]
4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>2</b> )	9.35	20.75	196	10.14
3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>3</b> )	77.37	171.76	380	18.56
3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>4</b> )	82.61	183.39	288	13.87
3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan ( <b>5</b> )	91.71	203.59	293	14.06
3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan ( <b>6</b> )	46.09	102.31	-	-

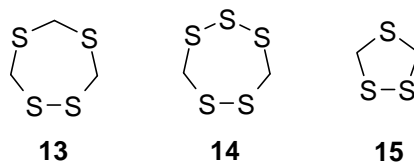
Die Auswertung der Daten für die Tetrathiocane zeigt ein vergleichbar übereinstimmendes Bild, bei dem die Flexibilität der Verbindung **6** deutlich höher als die der Verbindung **5** ist.

Anhand von Literaturdaten kann gezeigt werden, dass diese Werte in dem zu erwartenden Bereich liegen und die dazugehörigen Strukturen plausibel sind. Frank, Degen und Anet untersuchten bereits 1972-73 die Röntgenstruktur von 1,3,5,7-Tetrathiocan.<sup>[91,92]</sup> Dabei zeigte sich nicht die von ihnen vermutete 'Kronen' ähnliche Konformation wie bei 1,3,5,7-Tetraoxocan,<sup>[93]</sup> sondern eine 'boat-chair' Anordnung des Ringes, welche im Detail untersucht wurde. Die ermittelte 'twist-chair'-Anordnung von **4** ist bereits 1997 von Heydenreich et al. als die Bevorzugte von 4,6-Bis-(phenoxyethyl)-1,2,5-trithiepan ermittelt worden und die Energiebarriere von 12.74 kcal/mol für den Umklappprozess zeigt eine gute Übereinstimmung mit den oben gezeigten Werten.<sup>[94]</sup> Dabei verwendeten Heydenreich et al. für ihre quantenchemischen Rechnungen die HF/6-13 G\* Theorie. Sie beschrieben die Umwandlung der 'twist-chair'-Konformationen ineinander als simultane Inversion der Disulfidbrücke über eine symmetrische 'chair'-Konformation. Dies stimmt mit den oben beschriebenen Beobachtungen für das 3,3,6,6 tetrasubstituierte Trithiepan **4** überein. Die Tatsache, dass bei der 4,4,6,6 tetrasubstituierten Verbindung **2** eine bevorzugte 'chair'-Konformation vorliegt, legt nahe, dass Heydenreich et al. bei dem 4,6 disubstituierten Ring die Energie der 'chair'-Anordnung durch die sterisch anspruchsvollen Substituenten derart angehoben haben, dass die 'twist-chair'-Anordnung die Bevorzugte wurde. Auch die Untersuchungen von Friebolin und Mecke über zyklische Trisulfide und die Geschwindigkeiten ihrer Ringinversion steht im Einklang mit den gezeigten Ergebnissen. Das geminal alkylsubstituierte 5,5-Dimethyl-1,2,3-trithian wies in ihren Experimenten eine freie Aktivierungsenthalpie von 14.7 kcal/mol auf.<sup>[95]</sup> Anhand der spektroskopischen Daten und ihrer theoretischen Betrachtungen, schlossen sie darauf, dass eine Sesselkonformation wahrscheinlicher ist als eine Twistkonformation.

Wenn man die relativen elektronischen Totalenergien der Verbindungen 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**), 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**3**) und 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**) vergleicht, stellt man fest, dass die niedrigste relative Energie das System **4** hat. Eine um 6.53 kcal/mol höhere Energie hat Verbindung **3** und eine um 10.07 kcal/mol höhere Energie hat Verbindung **2**. Bei den Tetrathiocanen ist die energetisch niedrigere Verbindung 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**) und die relative Totalenergie von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**) liegt ca. 2.6 kcal/mol darüber.

Die hier gezeigten Verbindungen **1-8** waren bis zu unserer Veröffentlichung nicht als Naturstoffe bekannt.<sup>[89]</sup> Verschiedene andere zyklische Alkylpolysulfide sind in der Literatur

beschrieben worden. 1,2,4,6-Trithiepan (**13**) und 1,2,3,5,6-Pentathiepan (Lenthionin) (**14**) wurden bereits 1965 aus dem Pilz *Lentinus edodes*<sup>[96,97]</sup> isoliert und zusammen mit 1,2,4-Trithiolan (**15**) auch aus den roten Algen *Chondria californica* (**Abbildung 2-28**).<sup>[98]</sup>



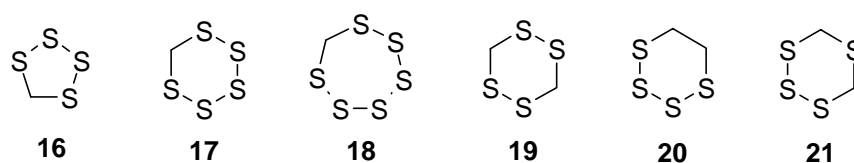
**Abb. 2-28:** Oligosulfide aus *Lentinus edodes* und *Chondria californica*.

Dabei weisen die vor der Küste von San Jose (Mexiko) frisch gesammelten Algen einen starken Schwefelgeruch auf. Die ersten beiden Verbindungen (**13** und **14**) zeigen antibiotische Aktivitäten gegen *Vibrio anguillarum*, während die Verbindungen **3-6** in antimikrobiellen Studien keine Aktivitäten aufweisen. Dabei wurden in Plattendiffusionstests, mit 80 mg pro Plättchen, keinerlei Aktivitäten gegen Algen, Bakterien oder Pilze festgestellt.

Eine Reihe von alkylsubstituierten 1,2,4-Trithiolanen, 1,2,4,5-Tetrathianen und 1,2,3,5,6-Pentathiepanen wurden von Zeeck beschrieben, die aus den Schwefel metabolisierenden hyperthermophilen Archaeen *Thermococcus tadjuricus* stammen.<sup>[61]</sup> Keine dieser Verbindungen weist geminale Dialkylgruppen auf. Andere Verbindungen, wie 4-Methyl-1,2,3-trithiolan, 5-Methyl-1,2,3,4-tetrathian oder verschiedene Dimethyl-1,2,5-trithiepane tauchen bei der thermischen Zersetzung von Alliin (S-allyl-L-cystein-sulfoxid) und Deoxyalliin (S-allyl-L-cystein) auf.<sup>[99]</sup> Diese beiden Verbindungen kommen in Knoblauch und Zwiebeln vor.

Die Verbindung **3** ist in der Industrie als kommerziell genutztes Öladditiv bekannt, z.B. bei der Verwendung von Schmieröl für Kreissägen.<sup>[100]</sup>

1,2,3-Trithiolan wurde von Rushdi und Simoneit bei ihren ausgedehnten Studien zum Ursprung des Lebens gefunden,<sup>[101]</sup> basierend auf den Studien von Holm zu hydrothermalen Systemen und ihrer Bedeutung für die prebiotische Chemie.<sup>[102]</sup> Um ein frühes Stadium der Erde zu simulieren, in dem Vulkane und toxische Gase vorherrschten und tektonische und hydrothermale Aktivitäten die Meeres- und Geochemie prägten, ließen sie unter anderem CS<sub>2</sub> und Oxalsäure in einem Stahlkessel bei hohen Temperaturen reagieren. Dabei wurden neben den erwähnten Substanzen unter anderem auch Lenthionin (**14**), das Trithiolan **15**, Tetrathiolan (**16**), Pentathian (**17**), Hexathiepane (**18**), verschiedene Tetrathiane (**19-21**), Dimethyl-tri-, tetra- und pentasulfide, H<sub>2</sub>S und weitere zyklische Verbindungen gefunden die Schwefel enthalten (**Abbildung 2-29**).



**Abb. 2-29:** Reaktionsprodukte von CS<sub>2</sub> und Oxalsäure nach Rushdi und Simoneit.

Ein aus der Natur bereits bekannter Schwefelzyklus, der ebenfalls eine Dimethylverzweigung aufweist, ist das 3,3-Dimethyl-1,2-dithiacyclopentan. Diese Verbindung wurde bereits in der Diskussion der HRMS-Daten in **Kapitel 2.1** zur Auswertung genutzt. Sie stammt aus Sekreten der Analdrüsen der Marderarten *Mustela eversmanni* und *Mustela sibirica* und dient wahrscheinlich zur Geschlechtererkennung.<sup>[58]</sup>

#### 2.4.1 3-Ketone aus den Extrakten von BIO137 und BIO138

In den Extrakten von BIO137 konnten ebenfalls die Verbindungen 3-Tridecanon und der korrespondierende Alkohol 3-Tridecanol identifiziert werden. Bei den SPME-Untersuchungen des Stammes BIO138 wurden noch weitere Verbindungen dieser Art gefunden. Neben 3-Tridecanon konnten auch weitere Homologe identifiziert werden, die in **Tabelle 2-4** aufgelistet sind.

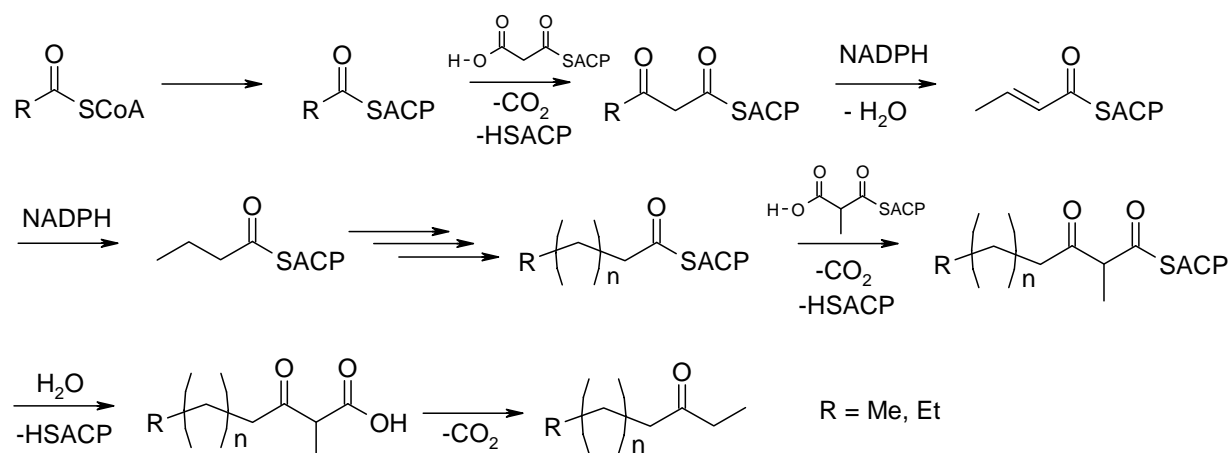
**Tabelle 2-4:** Ethylketone aus BIO138.

Verbindung	Rel. Konzentration in % <sup>a</sup>
3-Dodecanon	1.4
3-Tridecanon	2.0
3-Tetradecanon	6.3
2-Methyl-2-tetradecanon	8.1
3-Pentadecanon	10.2
3-Hexadecanon	< 1

<sup>a</sup> = Bezogen auf die Summe aller im Extrakt enthaltenen Inhaltsstoffe.

Die Verbindungen mit einer geraden Anzahl an Kohlenstoffatomen werden wahrscheinlich aus einer Acetyl- und die ungeraden aus einer Propylvorstufe biosynthetisch dargestellt (**Abbildung 2-30**). Zunächst werden Acetyl- bzw. Propylcoenzym A in Thiolester mit einem Acylträgerprotein (ACP) umgewandelt. Die Coenzym A Einheit besteht aus einer β-

Mercaptoethylamineinheit, gebunden an Pantothersäure und dieses ist wiederum an 3'-Phospho-ADP gebunden.<sup>[6]</sup>



**Abb. 2-30:** Biosynthese verschiedener 3-Ketone aus BIO137 und BIO138.

Diese Phosphopantotheingruppe ist ebenfalls im ACP vorhanden. Die darauf folgende Claisen-Kondensation mit Malonyl-ACP ergibt Acetoacetyl-ACP, welches stereospezifisch mit dem Phosphat NADPH zum einem (*R*) konfigurierten  $\beta$ -Hydroxyester umgesetzt wird. Der  $\alpha,\beta$  ungesättigte Ester ergibt sich aus der Eliminierung von Wasser und ist (*E*) konfiguriert. Eine erneute Umsetzung mit NADPH ergibt einen gesättigten Acyl-ACP, welcher zwei Kohlenstoffeinheiten länger ist als die Startkomponente. Diese Schritte werden zum Kettenaufbau mehrfach wiederholt und weiterhin mit Malonyl-ACP umgesetzt. Dabei wird die Kette immer wieder um zwei Kohlenstoffeinheiten verlängert. Um nun ein 3-Keton zu erhalten, muss der letzte Umsatz mit einem Methylmalonat-ACP erfolgen. Die anschließende Reaktion mit Wasser und Decarboxylierung ergibt das gewünschte 3-Keton.<sup>[103]</sup>

Ähnliche Verbindungen wurden auch aus arktischen Bakterienstämmen isoliert. Diese Bakterienstämme wurden ebenfalls der CFB Gruppe zugeteilt. Bei den Untersuchungen mittels CLSA zeigten sich dort verschiedene gesättigte und auch (*Z*) konfigurierte, ungesättigte 2-Ketone. Durch einen Vergleich der Retentionsindices konnten auch unverzweigte 2-Ketone sowie ( $\omega$ -1) und ( $\omega$ -2) methylverzweigte 2- und 3-Ketone identifiziert werden.<sup>[104]</sup>



### 3 Aliphatische Kohlenwasserstoffe und Ketone

#### 3.1 Extrakte der Bakterienstämme Hel73 und PF3121-2a

##### 3.1.1 Einleitung

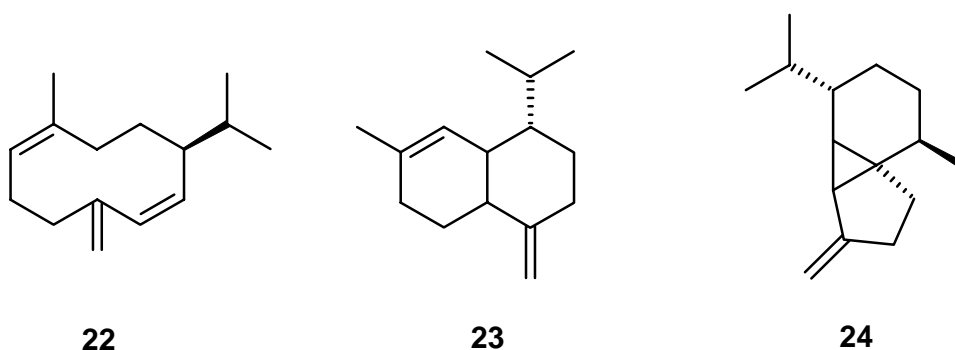
In den Extrakten der Bakterienstämme Hel73 und PF3121-2a fanden sich langkettige, methylverzweigte Kohlenwasserstoffe und Ketone, die Gemeinsamkeiten in ihrer Biosynthese haben könnten.

Bei dem Stamm Hel73 handelt es sich um die Bakteriengattung *Brevibacter linens* („Rotschmierebakterium“), welche durch seine Reifung bestimmter Käsesorten bekannt ist („Rotschmierekäse“).<sup>[105]</sup> Dieser Stamm wurde aus dem Meerwasser bei Helgoland isoliert. Brevibakterien gehören ganz allgemein zu der artenreichen Klasse der Actinobakterien. Diese sind Grampositiv und weisen eine kokken- und stäbchenförmige Morphologie auf, mit einem Durchmesser von 0.6-1.0 µm. Die Gattung *Brevibacter flavum* wird industriell für die Herstellung der Aminosäure Lysin verwendet.<sup>[6]</sup>

Bei dem Stamm PF3121-2a handelt es sich um eine nicht näher identifizierte Gattung von Bakterien, die von einem Meeresschwamm vor der jamaikanischen Küste isoliert wurde.

Kohlenwasserstoffe in bakteriellen Extrakten sind durchaus keine Seltenheit. Bereits 1944 berichteten Janowski und ZoBell über nicht flüchtige Kohlenwasserstoffe in einer Spezies von *Desulfovibrio* aus Seewasser, welches Fettsäuren als einzige Kohlenstoffquelle enthielt.<sup>[106]</sup>

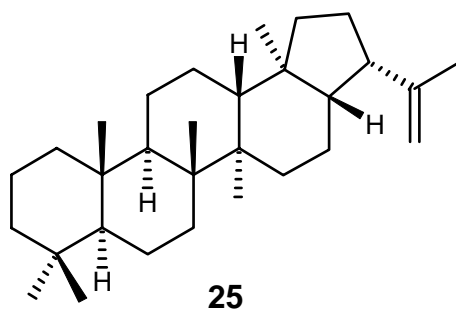
Bakterien können diese Kohlenwasserstoffe unter anderem für den Aufbau der Zellmembran nutzen.<sup>[107]</sup> Auch komplexe Kohlenwasserstoffe konnten in den Extrakten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, identifiziert werden. Als Beispiel seien hier nur die Sesquiterpene Germacren-D (**22**),  $\gamma$ -Muurolen (**23**) oder  $\beta$ -Cubeben (**24**) genannt (**Abbildung 3-1**).



**Abb. 3-1:** Sesquiterpene aus dem Extrakt vom Bakterienstamm MAB621F1 (Streptomyceten).

### 3.1.2 $\alpha$ -Neogammacer-22(29)-en

Ein komplexeres System stellt das in dem Extrakt MAB621F1 (Streptomyceten) identifizierte Triterpen  $\alpha$ -Neogammacer-22(29)-en (**25**) dar. Aus den gaschromatographischen Untersuchungen wurde deutlich, dass es sich um die Hauptkomponente dieses Extraktes handelte.



**Abb. 3-2:** Struktur des isolierten  $\alpha$ -Neogammacer-22(29)-en (**25**) (relative Konfiguration) aus dem Bakterienstamm MAB621F1.

Da das Massenspektrum durch Vergleich mit den verfügbaren Datenbanken der Massenspektren keine eindeutige Identifizierung zuließ, wurde die Verbindung säulenchromatographisch isoliert. Hierfür diente Pentan als Laufmittel. Mit zahlreichen NMR-Experimenten, wie  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -NOESY, HSQC/HMQC, HMBC und TOCSY, konnten zwar die hopanoide Struktur und die Isopreneinheit dieses Lipids aufgeklärt werden, jedoch keine zweifelsfreie Aussage über die Positionen der Methylgruppen getroffen werden. Nach Aufnahme der Verbindung in Pentan und vorsichtiger Zugabe von Methanol, war es beim langsamen Verdampfen des Lösungsmittels möglich Kristalle zu züchten, die in einer Röntgenstrukturanalyse Verwendung fanden. Dies führte zu der oben abgebildeten Struktur (**Abbildung 3-2**, siehe auch **Appendix**).

Diese Verbindung ist bereits aus zahlreichen Bakterien bekannt. Blumberg berichtete über die Biosynthese von hopanoiden Verbindungen aus Extrakten von Sulfat reduzierenden Bakterien der Gattung *Desulfovibrio*<sup>[108]</sup> und T. Härtner über ihr Vorkommen in anaeroben *Geobacter* Spezies,<sup>[109]</sup> um nur zwei von zahlreichen Publikationen über diese Verbindung zu nennen. Ausführliche Daten zur Röntgenstrukturanalyse finden sich im **Appendix**. Dieses auch unter dem Namen Diplopten bekannte  $\text{C}_{30}$ -Hopanoid kommt in der Cytoplasmamembran vor und dient dieser zur Stabilisierung der Struktur.<sup>[6]</sup> In den in dieser Arbeit untersuchten Extrakten tauchte diese Verbindung immer wieder auf. Sie konnte unter anderem in den

Bakterienstämmen B8187, B8480HY1 und B8480HY2 (**Appendix, Tabelle A-1**) identifiziert werden, deren Gattungen nicht näher bestimmt wurden.

### 3.2 Langkettige Alkene und Alkanone

Die langkettigen Verbindungen aus *Brevibacter linens* und der nicht näher bestimmten Gattung von Bakterien des jamaikanischen Schwammes, wurden durch GC/MS Analyse identifiziert. Die Positionen der Ketogruppe konnte aus den Massenspektren abgeleitet werden, da sich die Fragmentierungen aus der McLafferty-Umlagerung der Carbonylgruppe ergeben. Endständige Methylverzweigungen lassen sich nur schwach in den Massenspektren der Verbindungen abbilden, daher wurde hierfür der gaschromatographische Retentionsindex (RI) verwendet, um die Positionen der Verzweigungen zu bestimmen.<sup>[110]</sup> Die Bestimmung der Doppelbindungen gelang durch eine Derivatisierung der Naturprobe mit DMDS und einer daraus resultierenden, bevorzugten Fragmentierung im Massenspektrometer zwischen den Thiomethylgruppen. Einige dieser Substanzen wurden bereits von Frau Dr. Katalin Böröczky in dem Bakterienstamm Bio1 (*Cytophaga* sp.) gefunden. Eine genauere Diskussion der Massenspektren findet sich bei K. Böröczky.<sup>[20]</sup> Da in dem Stamm Hel73 die langkettigen Ketone nur in geringen Konzentrationen vorhanden waren, werden hier die Ergebnisse des Bakterienstammes PF3121-2a vorgestellt, in denen sie Hauptkomponenten sind. Ausgewählte Massenspektren dieser Verbindungen sind im **Appendix** wiedergegeben.

**Tabelle 3-1:** Langkettige, verzweigte Kohlenwasserstoffe und Ketone aus dem Extrakt des Bakterienstammes PF3121-2a.

Position der Methylgruppen	Ketten- länge	Ketone	RI	Alkene	RI
2, ( $\omega$ -2)	21	2,20-Dimethyl-10-henicosanon	2413	--- <sup>a</sup>	---
3, ( $\omega$ -2)		2,19-Dimethyl-10-henicosanon	2422	--- <sup>a</sup>	---
2, ( $\omega$ -1)	22	2,21-Dimethyl-11-docosanon	2504	--- <sup>a</sup>	---
2, ( $\omega$ -2)		2,20-Dimethyl-11-docosanon	2514	--- <sup>a</sup>	---
2, ( $\omega$ -2)	23	2,21-Dimethyl-11-tricosanon	2618	2,21-Dimethyl-11-tricosen	2397

**Fortsetzung Tabelle 3-1:** Langkettige, verzweigte Kohlenwasserstoffe und Ketone aus dem Extrakt des Bakterienstammes PF3121-2a.

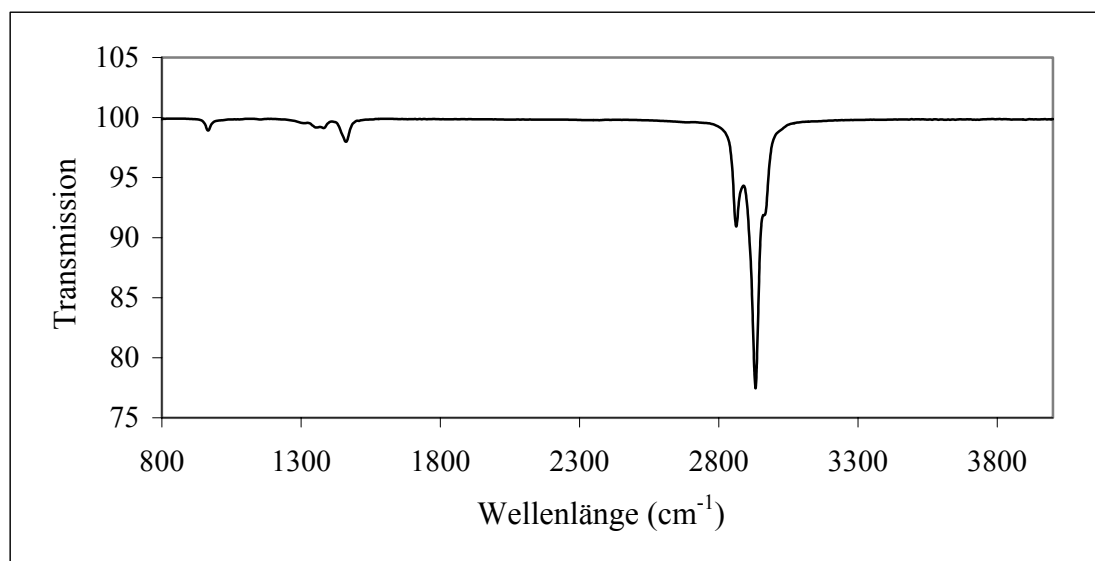
3, ( $\omega$ -2)		3,21-Dimethyl-11-tricosanon	2629	3,21-Dimethyl-11-tricosen	2407
2, ( $\omega$ -1)	24	2,23-Dimethyl-12-tetracosanon	2706	2,23-Dimethyl-11-tetracosen	2487
2, ( $\omega$ -2)		2,22-Dimethyl-12-tetracosanon	2717	2,22-Dimethyl-11-tetracosen	2497
2, ( $\omega$ -1)	25	--- <sup>a</sup>	---	2,24-Dimethyl-12-pentacosen	2588
2, ( $\omega$ -2)		2,23-Dimethyl-12-pentacosanon	2822	2,23-Dimethyl-12-pentacosen	2599
3, ( $\omega$ -2)		3,23-Dimethyl-12-pentacosanon	2829	3,23-Dimethyl-12-pentacosen	2612
2, ( $\omega$ -1)	26	2,25-Dimethyl-13-hexacosanon	2906	2,25-Dimethyl-13-hexacosen	2686
2, ( $\omega$ -2)		2,24-Dimethyl-13-hexacosanon	2918	2,24-Dimethyl-13-hexacosen	2700
2, ( $\omega$ -1)	27	2,26-Dimethyl-14-heptacosanon	3007	2,26-Dimethyl-13-heptacosen	2787
2, ( $\omega$ -2)		2,25-Dimethyl-14-heptacosanon	3020	2,25-Dimethyl-14-heptacosen	2801
3, ( $\omega$ -2)		3,25-Dimethyl-14-heptacosanon	3031	3,25-Dimethyl-13-heptacosen ( <b>26</b> )	2815
2, ( $\omega$ -2)	28	--- <sup>a</sup>	---	2,26-Dimethyl-14-octacosen	2893

<sup>a</sup> = Verbindung wurde nicht gefunden.

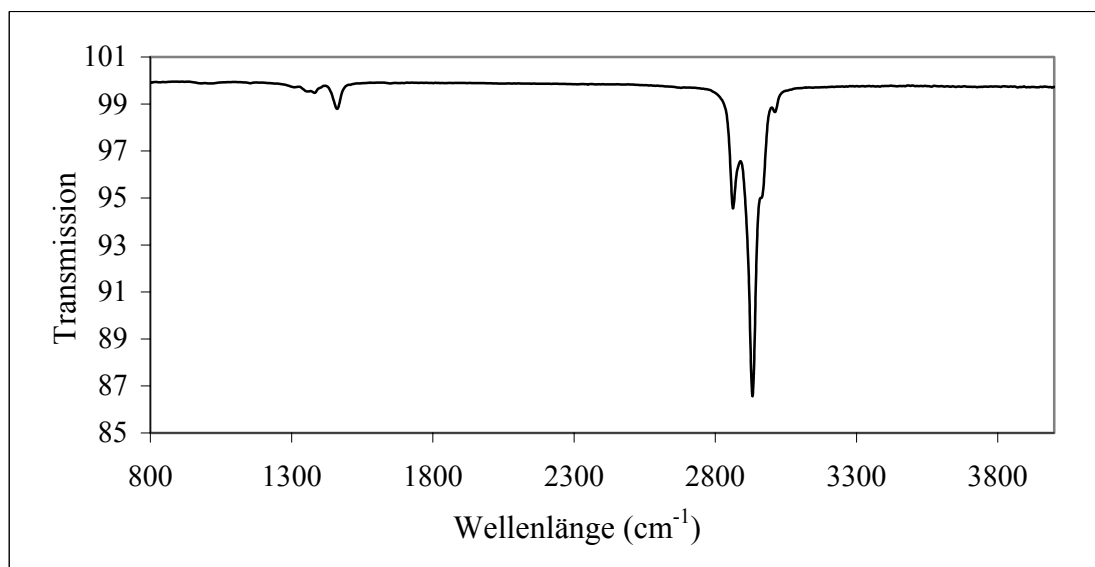
Zu der vollständigen Identifizierung zählte auch die Bestimmung der Konfigurationen der Doppelbindungen in den ungesättigten Kohlenwasserstoffen. Da es bei einer solchen Zusammensetzung der Probe, mit all ihren ähnlichen Substanzen, schwierig und aufwendig ist brauchbare Kernresonanzspektren zu erhalten, wurde hier auf eine IR-Methode der Konfigurationsbestimmung zurückgegriffen.<sup>[111]</sup> Die Absorptionsbande zwischen 3010-3030 cm<sup>-1</sup> in Fourier-Transformations-Spektren kann über die (*E*)- und (*Z*)-Konfiguration Auskunft geben.

Um Vergleichswerte ähnlicher Substanzen zu erhalten, wurden zunächst per GC-FTIR die Daten von (*Z*)- und (*E*)-3,27-Dimethylnonacos-14-en aufgezeichnet (**Abbildung 3-3** und **3-4**).

Diese zwei Verbindungen wurden von Jens Fuhlendorff synthetisiert und ihre Struktur bewiesen. Anlass dafür war ihr Vorkommen in Extrakten der Insekten *Lepisma saccharina*, den hierzulande weit verbreiteten Silberfischchen.



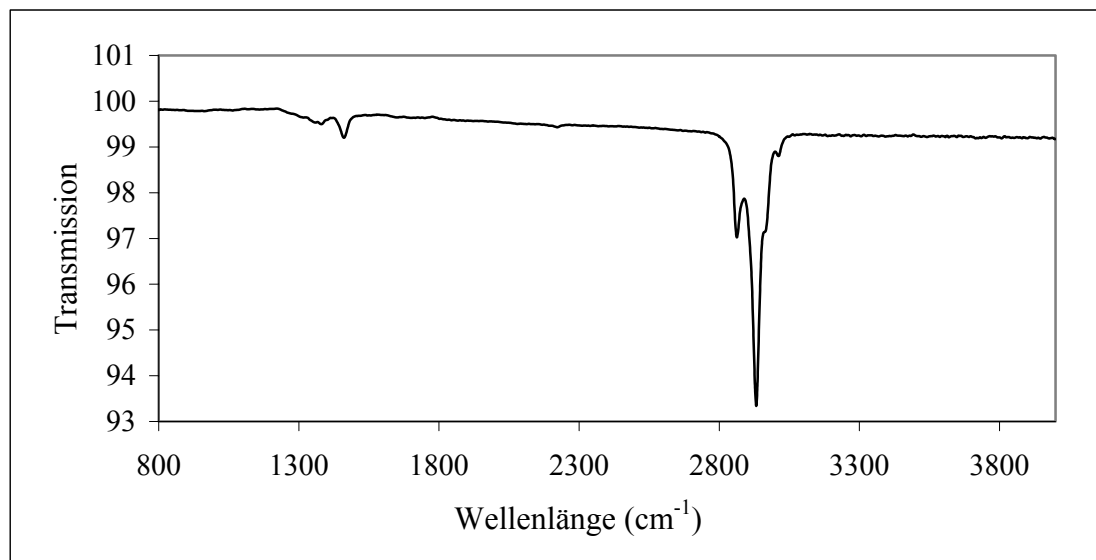
**Abb. 3-3:** FTIR-Spektrum von (*E*)-3,27-Dimethylnonacos-14-en.



**Abb. 3-4:** FTIR-Spektrum von (*Z*)-3,27-Dimethylnonacos-14-en.

Ein Vergleich der Spektren zeigte, dass bei (*Z*)-3,27-Dimethylnonacos-14-en eine Absorptionsbande bei 3010 cm⁻¹ zu erkennen ist, die beim Spektrum von (*E*)-3,27-Dimethylnonacos-14-en fehlt. Diese soll laut Wilcox et al. auf eine (*Z*)-Konfiguration hinweisen.<sup>[111]</sup> Um nun eine Aussage über die Konfiguration der Naturstoffe treffen zu können, wurde exemplarisch der Extrakt vom Bakterienstamm Hel73 mit Hilfe von GC-FTIR untersucht, da zu diesem Zeitpunkt der Extrakt von PF3121-2a noch nicht zur Verfügung

stand. In Hel73 ist vor allem 3,25-Dimethyl-13-heptacosen (**26**) als Hautkomponente zu nennen. In **Abbildung 3-5** ist das dazugehörige Spektrum gezeigt.



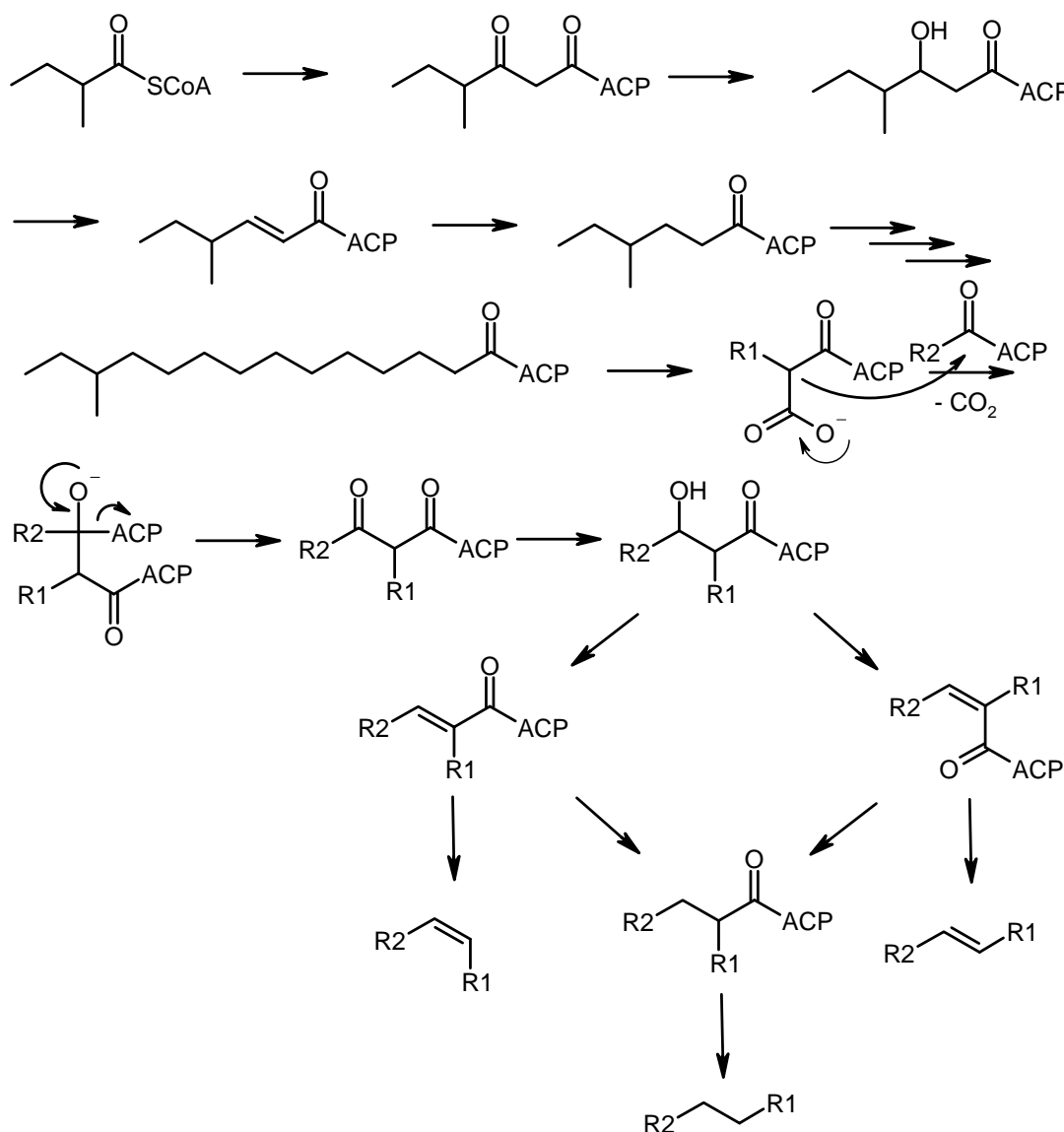
**Abb. 3-5:** FTIR-Spektrum von 3,25-Dimethyl-13-heptacosen (**26**) aus Hel73.

Auch in diesem Spektrum ist eine Absorptionsbande bei  $3010\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen, was auf eine (Z)-konfigurierte Doppelbindung hinweist. Dieses Ergebnis wurde an dieser Stelle repräsentativ für alle in dem Extrakt vorkommenden, langkettigen Alkene angenommen. Die anderen Komponenten in dem Extrakt zeigten keine aussagekräftigen IR-Spektren, da ihre Konzentration zu gering war. Auf Grund dieser Ergebnisse scheinen die Alkene (Z)-konfiguriert vorzuliegen.

### 3.3 Aufklärung des Biosyntheseweges zu den dimethylverzweigten Alkenen und Ketonen

Anhand von **Tabelle 3-1** wurde deutlich, dass die langkettigen Ketone und die Alkene biosynthetisch zusammenhängen. Die Positionen der verschiedenen Methylverzweigungen und noch viel wichtiger der funktionellen Gruppen, ist für die jeweiligen Kettenlängen identisch. Die Arbeitsgruppe von Albro befasste sich bereits in den 60er Jahren mit der Biosynthese langkettiger, verzweigter Kohlenwasserstoffe in Bakterien und stellte in zahlreichen Veröffentlichungen einige Thesen zu dieser Fragestellung auf.<sup>[112-119]</sup> Die von Albro untersuchten analogen Verbindungen stammten aus Bakterienextrakten von *Sarcina lutea*. Insgesamt 37 Komponenten wurden damals identifiziert. Diese setzten sich aus 88.9 % *n*-Alkanen, 1.2 % Alkene, 2.1 % Alkadiene, 5 % Alkatriene, 0.6 % verzweigten, gesättigten Alkanen und 0.1 % aromatischen Verbindungen zusammen.<sup>[112]</sup> Für ihre Biosynthese gibt es zwei Möglichkeiten.

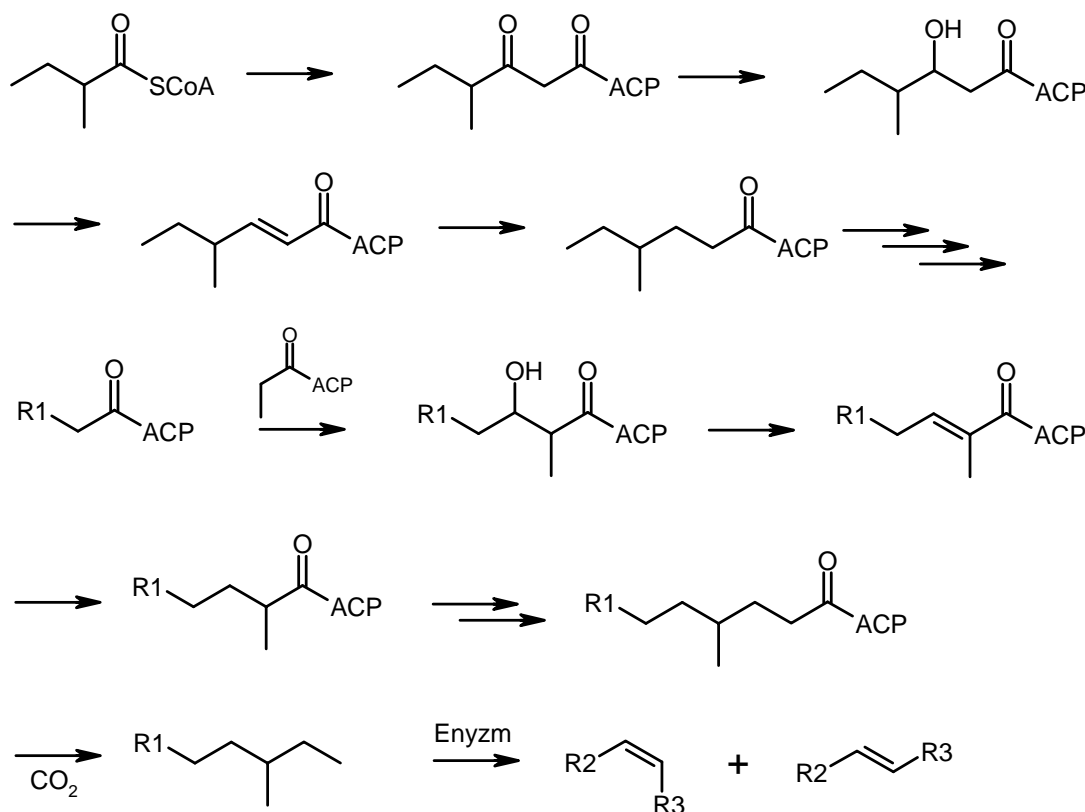
Zunächst der von Albro vorgeschlagene Weg, der eine Kopf-Kopf-Verknüpfung zweier Fettsäuren ähnlich einer Claisen-Kondensation beinhaltet.<sup>[112-119]</sup> Der Mechanismus schließt ebenfalls die Kettenverlängerung der Fettsäuren mit Acetat, Decarboxylierung und die Hydrierung zum gesättigten Kohlenwasserstoff ein (**Abbildung 3-6**).



**Abb. 3-6:** Biosynthese langkettiger, verzweigter Alkene aus *Sarcina lutea* nach Albro.

Auf diesem Syntheseweg können die Alkane über die (*E*)- und die (*Z*)- konfigurierten Zwischenstufen dargestellt werden. Wie schon im vorangegangenen Kapitel erwähnt, wurde nur die Bildung der (*Z*)-Alkene beobachtet. Es ist deutlich zu erkennen, dass die langkettigen Ketone mit den Alkenen biosynthetisch zusammenhängen. Langkettige Alkohole konnten in den beschriebenen Extrakten nicht nachgewiesen werden.

Ein anderer möglicher Biosyntheseweg ist aus Insekten und Pflanzen bekannt.<sup>[120]</sup> In diesem wird, von 2-Methylbuttersäure startend, zunächst wie bei Albro eine Kettenverlängerung mit Acetat durchgeführt (**Abbildung 3-7**).



**Abb. 3-7:** Alternativer Biosyntheseweg zu langkettigen, verzweigten Alkanen.

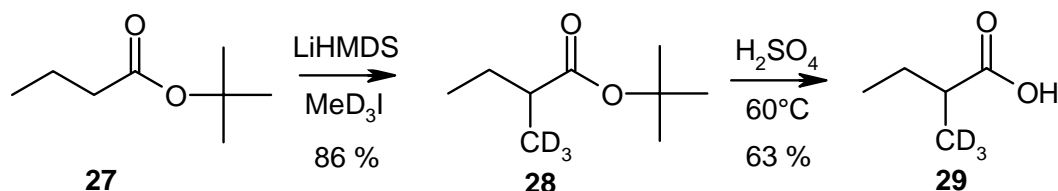
Bei diesem Biosyntheseweg gibt es jedoch wesentlich mehr Propagationsschritte beim Kettenaufbau als bei Albro. Die letzte Methylverzweigung wird anschließend über eine Kettenverlängerung mit Methylmalonat eingeführt. Nach einem weiteren Propagationsschritt und Decarboxilierung erhält man die gesuchten Alkane. Die Alkene werden anschließend durch eine enzymatische Oxidation gebildet.

Bei beiden gezeigten Biosynthesewegen kommt man zu den 3, ( $\omega$ -2) methylverzweigten Alkenen mit einer ungeraden Anzahl an Kohlenstoffatomen in der Kette, mit *l*-Isoleucin als Startereinheit. Auch die 2, ( $\omega$ -2) Alkene mit einer geraden Anzahl an Kohlenstoffatomen lassen sich durch *l*-Leucin als Startereinheit darstellen. Ein Hinweis gegen den bei Pflanzen und Insekten bekannten Weg (**Abbildung 3-7**) geben jedoch die 2, ( $\omega$ -1) methylverzweigten Alkene, mit einer ungeraden Anzahl an Kohlenstoffatomen in der Kette. Diese sind nicht ohne weiteres durch die Kopplung mit Methylmalonat darstellbar. Hier müsste also eine  $\alpha$ -



Oxidation stattfinden und zwei CO<sub>2</sub>-Einheiten abgespalten werden, um zu diesen Verbindungen zu gelangen. Diese Art der Biosynthese ist zwar bekannt, aber kaum beobachtet.<sup>[121]</sup>

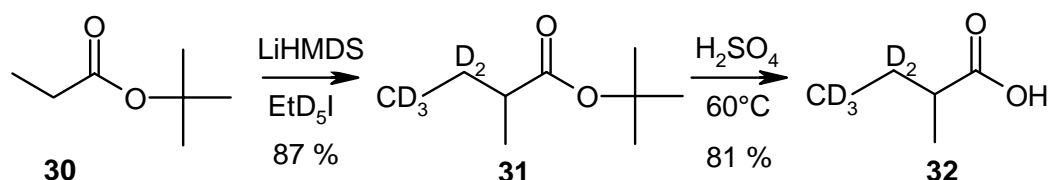
Um nun dem Biosyntheseweg auf die Spur zu kommen, wurde Deuterium markierte 2-Methylbutansäure (**29**) für Fütterungsexperimente dargestellt. Ausgehend von Butansäure-*tert*-butylester (**27**), werden drei Deuteriumatome eingebaut (**Abbildung 3-8**). Dabei wird zunächst der Ester **27** in  $\alpha$ -Position durch LiHMDS deprotoniert. Das resultierende Anion ist resonanzstabilisiert und in der Lage nucleophil an Methyljodid anzugreifen, welches mit drei Deuteriumatomen markiert ist, um unter Abspaltung von Jodid den Ester **28** zu bilden. Eine anschließende Verseifung mit Schwefelsäure führt zu Säure **29**.



**Abb. 3-8:** Synthese von 2-(Trideuteromethyl)-butansäure (**29**).

Bei dieser kurzen Synthese wurde die gewünschte Verbindung in guter Ausbeute und Reinheit erhalten. Mit dieser Verbindung (**29**) wurden in der Arbeitsgruppe Laatsch in Göttingen Fütterungsexperimente durchgeführt, in denen die Substanz auf die Nährmedien von Hel73 aufgetragen wurde. In den daraus erhaltenen Extrakten konnte kein Hinweis auf d<sub>3</sub>- oder d<sub>6</sub>-markiertes 3,25-Dimethyl-14-heptacosen gefunden werden. Lediglich unmarkiertes 3,25-Dimethyl-14-heptacosen (**26**), welches von dem Bakterienstamm reproduzierbar hergestellt wurde, konnte identifiziert werden.

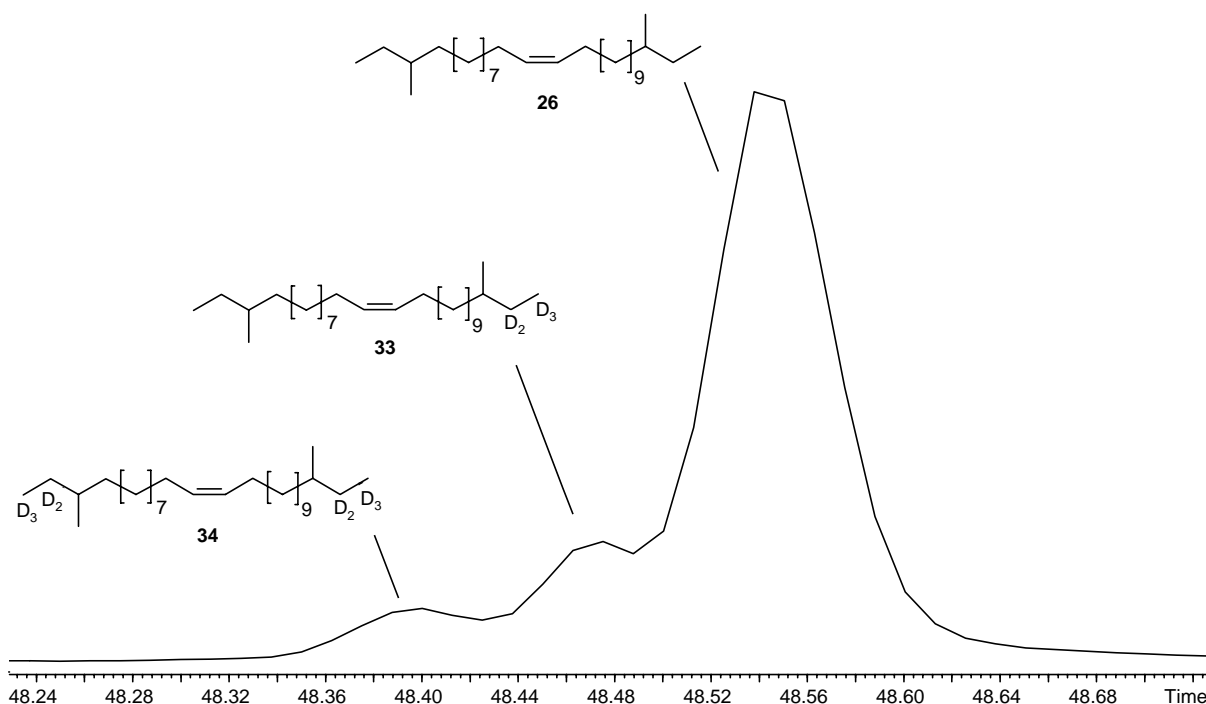
Um eine deutlichere Markierung und somit eine eindeutigere Identifizierung der zu markierenden Verbindung möglich zu machen, wurden in einer zweiten Versuchsreihe fünf Deuteriumatome eingebaut (**Abbildung 3-9**). Analog zu dem in **Abbildung 3-8** gezeigten Syntheseweg wird auch hier die  $\alpha$ -Position des Esters **30** durch LiHMDS deprotoniert und es folgt ein nucleophiler Angriff an d<sub>5</sub>-Ethyljodid. Eine anschließende Verseifung mit Schwefelsäure führt zu Säure **32**.



**Abb. 3-9:** Synthese von 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (**32**).

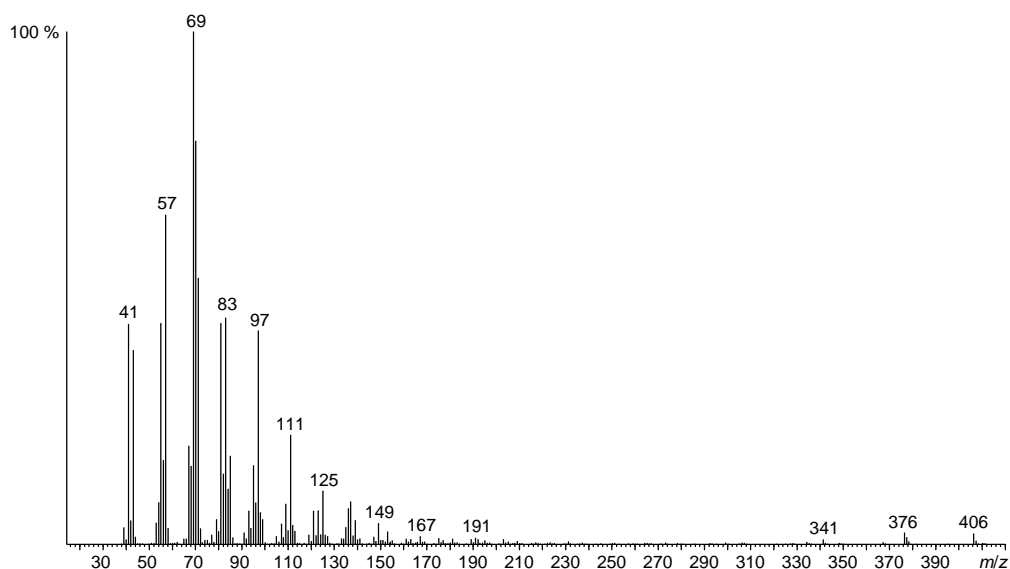
Diese Syntheseroute verfolgte eine ähnliche Strategie wie die zur Synthese von 2-(Trideuteromethyl)-butansäure (**29**). Die Verwendung von d<sub>5</sub>-Ethyljodid führt jedoch zu einer deutlicheren Markierung.

Die damit durchgeführten Fütterungsexperimente an Hel73 zeigten eindeutige Signale von deuteriummarkiertem 3,25-Dimethyl-14-heptacosen (**26**) (**Abbildung 3-10**). In dem Extrakt lagen 17.6 % des 3,25-Dimethyl-14-heptacosen (**26**) fünffach deuteriert (**33**) und 9.5 % zehnfach deuteriert (**34**) vor. Die restlichen 72.9 % blieben unmarkiert.



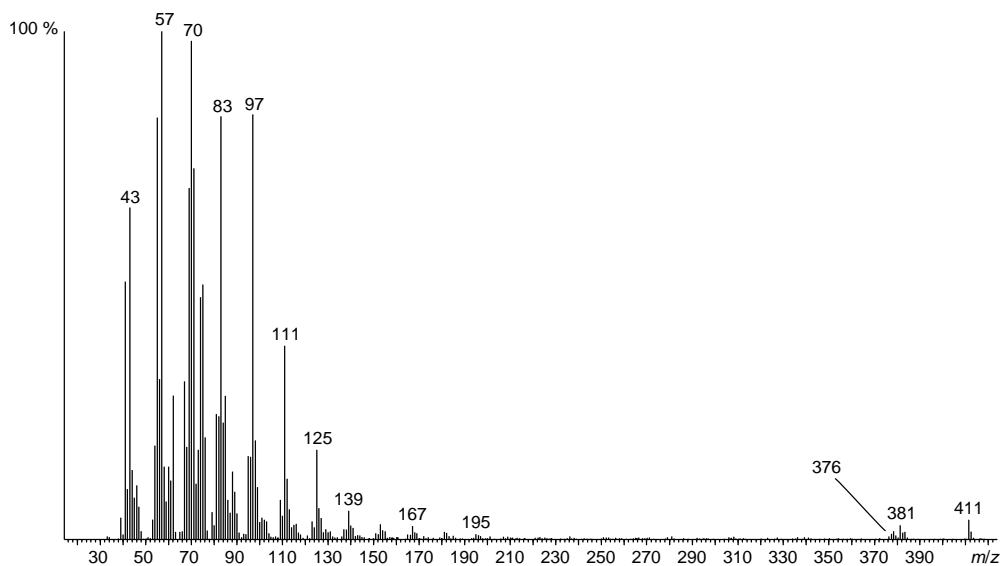
**Abb. 3-10:** Auszug des Gaschromatogramms von Bakterienstamm Hel73 nach Verfütterung von 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (**32**).

Die deutliche Fragmentierung von M<sup>+</sup>-30 amu im Massenspektrum von 3,25-Dimethyl-14-heptacosen (**26**) wurde für die Identifizierung der Verbindungen verwendet (**Abbildung 3-11**).



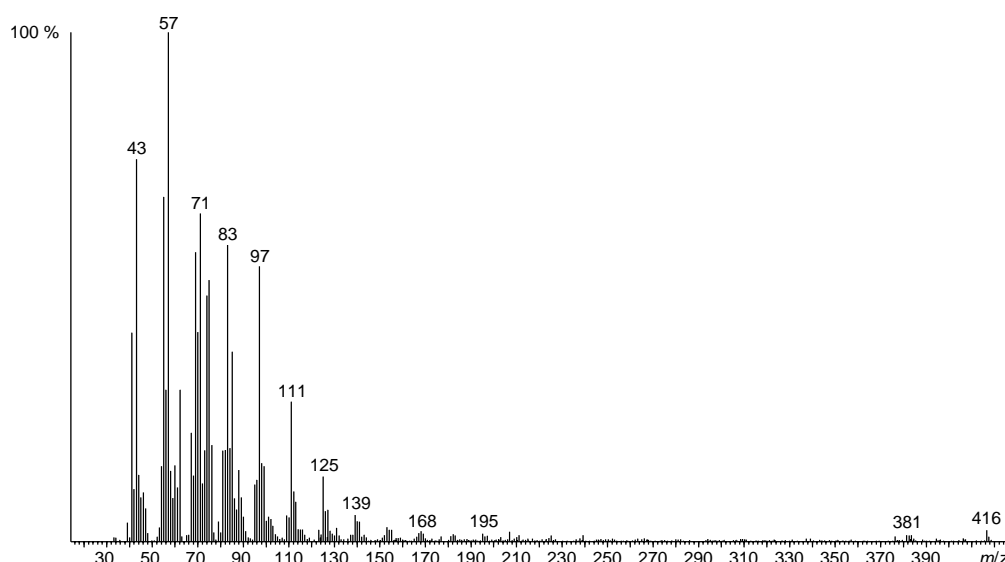
**Abb. 3-11:** Massenspektrum von 3,25-Dimethyl-14-heptacosen (**26**).

Bei 1,1,1,2,2-Pentadeutero-3,25-dimethyl-14-heptacosen (**33**) war im Massenspektrum nicht nur das Ion  $m/z = 376$ , sondern auch  $m/z = 381$  zu erkennen (**Abbildung 3-12**). Der Unterschied von 5 amu wird durch den Austausch von Wasserstoff durch Deuterium der Ethyleinheit hervorgerufen.



**Abb. 3-12:** Massenspektrum von 1,1,1,2,2-Pentadeutero-3,25-dimethyl-14-heptacosen (**33**).

Im Massenspektrum von 1,1,1,2,2,26,26,27,27,27-Decadeutero-3,25-dimethyl-14-heptacosen (**34**) war nur das Ion  $m/z = 381$  ( $M^+ - 35$  amu) zu erkennen und nicht mehr  $m/z = 386$  ( $M^+ - 30$  amu) (**Abbildung 3-13**).



**Abb. 3-13:** Massenspektrum von 1,1,1,2,2,2,6,6,27,27,27-Decadeutero-3,25-dimethyl-14-heptacosen (**34**).

Hier wurden alle Wasserstoffatome der endständigen Ethyleinheiten substituiert. Selbstverständlich erhöhten sich dabei auch die Molekülmassen, die ebenfalls in den Spektren zu erkennen waren. Die Molekularionen erhöhten sich von  $m/z = 406$  (**26**) auf  $m/z = 411$  (**33**), letztendlich zu  $m/z = 416$  (**34**).

### 3.4 Diskussion der Fütterungsergebnisse

In diesem Abschnitt der Arbeit konnten die verschiedenen methylverzweigten, langkettigen Alkene der Bakterienextrakte Hel73 (*Brevibacter linens*) und PF3121-2a identifiziert werden. Dazu wurden die Massenspektren, Retentionzeiten und IR-Daten verwendet.

In Fütterungsexperimenten mit der deuteriummarkierten Verbindung 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (**32**) konnten Hinweise auf die Biosynthese gesammelt werden, die zur Entstehung dieser Verbindungen führen. Dieses Experiment belegte deutlich die Tatsache, dass die Methylverzweigungen zu Beginn der Biosynthesen in die Substanzen eingebaut werden. Es ist bekannt, dass ( $\omega$ -1) und ( $\omega$ -2) Methyl verzweigte Fettsäuren in der Biosynthese von Isobutyryl-CoA, 2-Methylbutyryl-CoA, bzw. 3-Methylbutyryl-CoA an starten. Diese sind katabolische Produkte ihrer korrespondierenden Aminosäuren *l*-Valin, *l*-Isoleucin und *l*-Leucin.<sup>[122]</sup> Albro beschrieb die Biosynthese in seinen Publikationen als Kopf-Kopf-Verknüpfung zweier Fettsäuren ähnlich einer Claisen-Kondensation.<sup>[112-119]</sup> Diese wurde bereits in **Kapitel 3.3** diskutiert. Der Mechanismus beinhaltet die Kettenverlängerung der Fettsäuren mit Acetat, Decarboxylierung und die Hydrierung zum gesättigten Kohlenwasserstoff (**Abbildung 3-6**). Der von Pflanzen und Insekten bekannte

Biosyntheseweg (**Abbildung 3-7**) wird für diese Substanzen widerlegt, da bei diesem nur eine Säureeinheit eingebaut werden kann. Daher kann die zweite Methylverzweigung nicht über Methylmalonat, sondern nur über die Kopf-Kopf-Kupplung nach Albro in das System gekommen sein. Ansonsten wäre bei diesem Weg nur eine d<sub>5</sub>-Markierung durch die verfütterte Verbindung **32** möglich, es wurde jedoch auch d<sub>10</sub>-markierte Verbindung gefunden. Somit ist auch eine Methylverzweigung ausgeschlossen, die von einer Reaktion mit SAM eingeführt werden könnte.

### 3.5 Extrakte von *Thermobia domestica*

#### 3.5.1 Einleitung

Die von Jens Fuhlendorff identifizierten und synthetisierten langkettigen Alkene aus den Proben von *Lepisma saccharina* weckten das Interesse auch in verwandten Arten nach diesen Verbindungen zu suchen. Sollte hier auch die von Albro<sup>[112-119]</sup> vorgeschlagene Biosynthese (**Kapitel 3.3**) zutreffen, wäre dies ein völlig neuer Weg für die Biosynthese von Alkanen in Insekten.<sup>[123,124]</sup> In einer Kooperation mit Prof. Ayasse von der Universität Ulm wurden daraufhin Extrakte von *Thermobia domestica* untersucht.

Kohlenwasserstoffe können bei Insekten unterschiedliche Funktionen erfüllen. Eine Hauptfunktion ist, dass sie als Bestandteil des Hautgewebes die Insekten vor dem Austrocknen schützen. Die Chemie und Funktionsweise der Kohlenwasserstoffe in der Cuticula war bereits Bestandteil zahlreicher Untersuchungen.<sup>[125-127]</sup> Die Motte *Holomelina* und die Weibchen der Gattung *Pyrrharctia isabella* nutzen 2-Methylheptadecan als Sexualpheromon.<sup>[128]</sup> Vinson et. al. berichtete von methylverzweigten Kohlenwasserstoffen, die *Heliothis virescens* bei der Markierung ihres Reviers einsetzen.<sup>[129]</sup> Um nicht zu ausschweifend zu werden, verweise ich hier auf Reviews, die sich mit den Studien von Kohlenwasserstoffen aus Insekten und ihrer Bedeutung auseinandersetzen. Dabei wird das Auftreten dieser Verbindungsklasse als Alarmpheromone, Aggregationspheromone oder als chemische Verteidigung diskutiert.<sup>[130,131]</sup>

#### 3.5.2 *Thermobia domestica*

*Thermobia domestica* oder auch Ofenfischchen zählen, wie *Lepisma saccharina* (Silberfischchen), zu der Familie der Lepismatidae. Beide gehören zu den Borstenschwänzen (*Thysanura*) und damit zu den Urinsekten. Die Ofenfischchen sind in Mittel- und Südeuropa sowie in Vorderasien weit verbreitet und finden sich dort häufig in Backstuben oder Heizungskellern. Sie können bei Temperaturen zwischen 0°C und 44°C überleben,

bevorzugen aber milde 38°C und durchschnittliche Feuchtigkeit. Ihr Äußeres ist durch eine schwarz, gräuliche Fleckung auf dem rötlichen Körper geprägt (**Abbildung 3-14**). An den durchschnittlich 1,5 cm langen Körpern befinden sich zudem zwei Antennen, zwei Palpi und zwei Cerci, sowie ein mittlerer Terminalfaden.<sup>[132]</sup>



**Abb. 3-14:** Foto eines Ofenfischchens. *Thermobia domestica* (Quelle: www.Wikipedia.de)

Als Nahrungsquelle frisst es sich durch einen weiten Bereich von Kohlenwasserstoffen und bevorzugt stärke-, protein- und zuckerhaltige Produkte. Es frisst nicht nur Mehl und Papier, sondern auch getrocknetes Fleisch und Bucheinbände.<sup>[133,134]</sup> *Thermobia* leben bis zu drei Jahre und bereits zwei bis vier Monate nach dem Schlüpfen sind sie ausgewachsene Tiere.<sup>[132]</sup>

### 3.6 Untersuchung der Extrakte

Die von der Arbeitsgruppe Ayasse zur Untersuchung bereitgestellten Pentan- und Dichlormethanextrakte wurden gaschromatographisch-massenspektrometrisch auf ihre Inhaltstoffe hin untersucht. Exemplarisch ist in **Tabelle 3-2** die Zusammensetzung je eines Dichlormethanextraktes von Männchen und Weibchen aufgeführt. Dabei zeigte sich eine hohe Anzahl an Kohlenwasserstoffen. Da sich diese in ihren Massenspektren wenig unterscheiden, wurden auch ihre gaschromatographischen Retentionsindices bestimmt. Mit Hilfe eines Inkrementsystems kann die Anzahl der Methylverzweigungen nach Formel **IV** abgeleitet werden.<sup>[109]</sup>

$$I_C = N + FG + \sum Me_i - \sum S \quad (\text{IV})$$

$I_C$  = Kalkulierter Retentionsindex

$N$  = Längste Kohlenstoffkette

$FG$  = Funktionelle Gruppen

$Me_i$  = Methylgruppen

$S$  = Sterische Einflüsse

Den verschiedenen Kohlenstoffgerüsten werden spezifische Zahlenwerte zugeordnet und mit Inkrementen für die Position der Methylverzweigungen addiert.<sup>[135-137]</sup> Da es sich bei den hier untersuchten Verbindungen um Alkane handelt und die Methylverzweigungen ausreichend voneinander entfernt sind, entfallen die Terme *FG* und *S*.

**Tabelle 3-2:** Inhaltstoffe der Dichlormethanextrakte von adulten Männchen und Weibchen von *Thermobia domestica*. Relative Zusammensetzung: \* = in Spuren vorhanden; \*\* = deutliches Signal im GC zu erkennen; \*\*\* = Hauptkomponenten; (A) = Artefakt.

Inhaltsstoffe	RI	♂	♀
2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol (A)	1515		*
1,3,5-Tri-2-propenyl-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (A)	1694		*
Henicosan	2100	*	*
Octadecadiensäuremethylester	2110		*
Octadecensäuremethylester	2115		*
Octadecansäuremethylester	2143		*
Docosan	2200	*	*
Octadecylacetat (35)	2221		***
Tricosan	2300	*	*
11-Icosenylacetat (36)	2395		**
Icosylacetat (37)	2422		*
Pentacosan	2500	*	*
Hexacosan	2600	*	*
Docosylacetat (38)	2626		*
Heptacosan	2700	*	*
5-Methylheptacosan	2748	*	*
3-Methylheptacosan	2773	***	***
Octacosan	2800	*	*
Tetracosylacetat (39)	2826		*
3,25-Dimethylheptacosan (40)	2846	*	*
3-Methyloctacosan	2873	*	*
Nonacosan	2900	***	***
10-Methylnonacosan	2928	**	**
7-Methylnonacosan	2939	**	**
5-Methylnonacosan	2948	**	**
3-Methylnonacosan	2975	***	***
Triacontan	3000	**	**
Hexacosylacetat (41)	3026		*
3,27-Dimethylnonacosan (42)	3046	*	*
2-Methyltriacontan	3060	*	*

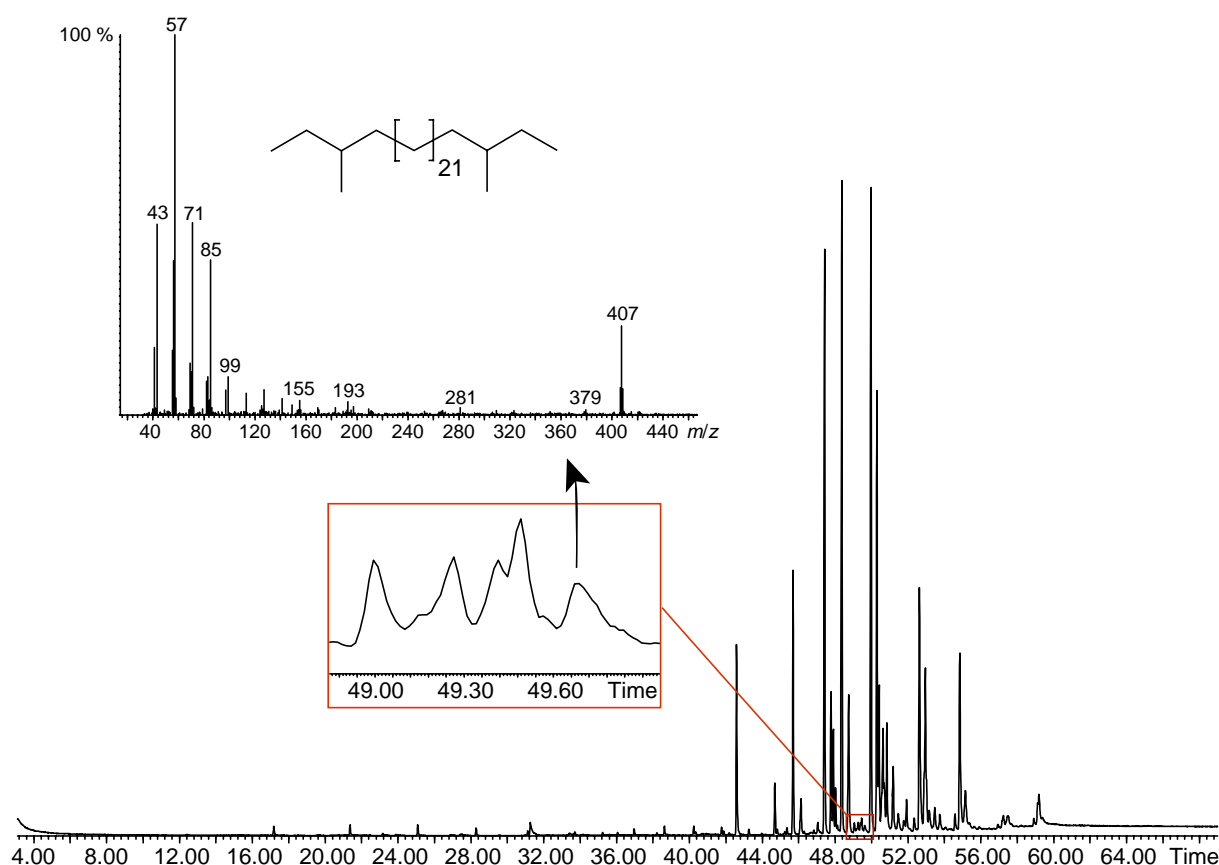
**Fortsetzung Tabelle 3-2:** Inhaltstoffe der Dichlormethanextrakte von adulten Männchen und Weibchen der Spezies *Thermobia domestica*.

3-Methyltriacontan	3073	*	*
Hentriacontan	3100	***	***
X-Methylhentriacontan <sup>a</sup>	3128	***	***
7-Methylhentriacontan	3139	**	**
5-Methylhentriacontan	3148	**	**
Nicht näher identifiziertes Steroid	3157	**	**
3-Methylhentriacontan	3174	**	**
Dotriacontan	3200	**	**
X-Methyldotriacontan <sup>a</sup>	3227	*	*
Tricontanal	3265	*	**
Tritriacontan	3300	*	*
X-Methyltritriacontan <sup>a</sup>	3326	***	***
5-Methyltritriacontan	3349	***	***
2-Methyltritriacontan	3355	***	***
3-Methyltritriacontan	3371	*	*
Tetratriacontan	3400	*	*
X-Methyltetratriacontan <sup>a</sup>	3425	*	*
2-Methyltetratriacontan	3455	*	*
Pentatriacontan	3500	*	*
X-Methylpentatriacontan <sup>a</sup>	3526	***	***
2-Methylpentatriacontan	3554	**	**
X-Methylheptatriacontan <sup>a</sup>	3725	*	*
5-Methylheptatriacontan	3747	*	*
2-Methylheptatriacontan	3755	*	*
5-Methylnonatriacontan	3944	**	**
2-Methylnonatriacontan	3956	**	**
3-Methylnonatriacontan	3970	*	*

<sup>a</sup> Die Position der Verzweigung konnte nicht zweifelsfrei ermittelt werden.

Nicht alle Methylverzweigungen konnten zweifelsfrei zugeordnet werden. Für die weiteren Untersuchungen sind jedoch die Verbindungen 3,27-Dimethylnonacosan (**42**) und 3,25-Dimethylheptacosan (**40**) von großem Interesse. Sie gehören zu den in **Tabelle 3-1** gezeigten Kohlenwasserstoffen mit einer 3, ( $\omega$ -2) Verzweigung, können also aus den bereits in **Kapitel 3.2** vorgestellten Verbindungen durch Hydrierung hervorgegangen sein. Wie aus der Tabelle und **Abbildung 3-15** deutlich wird, kommen sie nur in sehr geringen Mengen in den Extrakten vor.





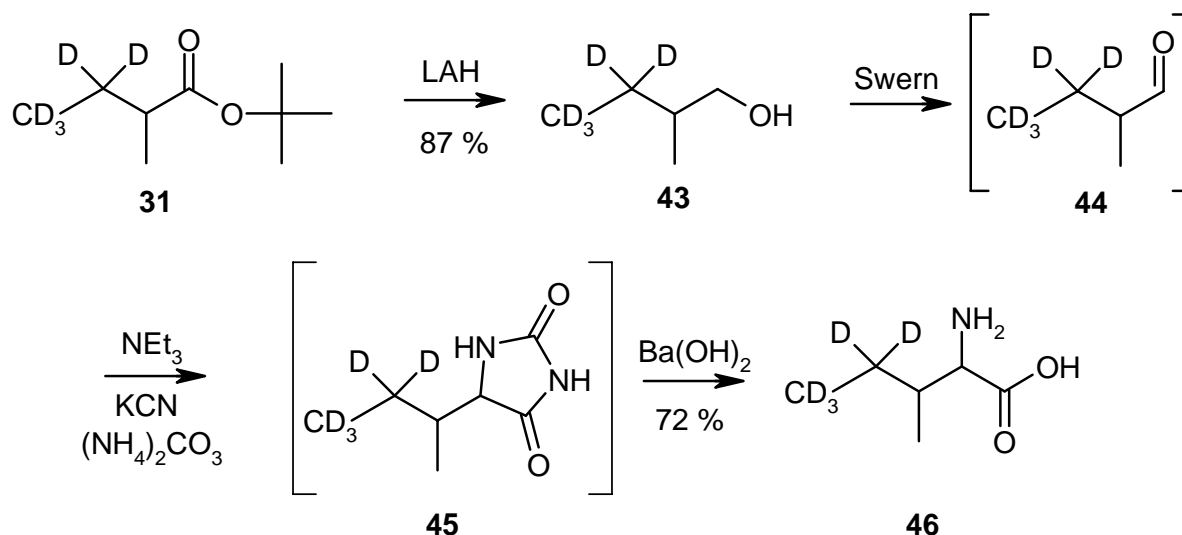
**Abb. 3-15:** Abbildung des GC-Chromatogram eines Dichlormethan Extraktes männlicher, adulter *Thermobia domestica* und das Massenspektrum von 3,27-Dimethylnonacosan (**42**).

### 3.7 Biosynthese der langkettigen, verzweigten Alkane in *Thermobia domestica*

Um Aussagen über die Biosynthese treffen zu können, werden ähnlich wie bei den Bakterien (**Kapitel 3.3**), Fütterungsexperimente mit Deuterium markierten, biosynthetischen Vorläufern durchgeführt.

Dazu wurde in einer ersten Testreihe die bereits für die Fütterungsexperimente des Bakterienstammes Hel73 synthetisierte 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (**32**) verwendet. Die markierte Säure wurde im Trinkwasser der Insekten gelöst und ihnen verabreicht. Ein Teil der Tierchen wurde nach vier Wochen, ein weiterer nach sieben Wochen mit Lösungsmittel behandelt, um entsprechende Extrakte zu erhalten. Dazu wurden die Tiere zur Immobilisierung auf 5°C gekühlt, nach Geschlechtern getrennt und dann eingefroren. Die Extrakte wiesen keinerlei Deuteriumverbindungen auf. Weder in den 3, ( $\omega$ -2) verzweigten Alkanen, noch in den 3-methylverzweigten Alkanen. Dieser Versuch wurde noch ein weiteres Mal mit einer höheren Konzentration an markierter Säure **32** im Trinkwasser erfolglos wiederholt.

Für einen weiteren Versuch wurde *d,l*-4,4,5,5,5-Pentadeuteroisoleucin (**46**) im Trinkwasser der Tierchen gelöst. Dieses wurde auf dem in **Abbildung 3-16** gezeigten Weg dargestellt. Es sollte von den Insekten per Transaminase in 4,4,5,5,5-Pentadeutero-3-methylpentansäure umgewandelt und biosynthetisch in die gewünschten Verbindungen eingebaut werden.



**Abb. 3-16:** Synthese von *d,l*-4,4,5,5,5-Pentadeuteroisoleucin (**46**).

Von dem bereits in der Synthese von 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (**32**) dargestelltem *tert*-Butylester **31**, wurde zunächst versucht, mit DIBAL-H und unter Verwendung von Weinsäure-Puffer-Lösung direkt zu dem Aldehyd **44** zu gelangen. Diese Methode ist zwar in der Literatur bekannt,<sup>[138]</sup> war jedoch ohne Erfolg. Daher wurde der Ester **31** direkt mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **43** reduziert. Eine Oxidation mit PDC in Dichlormethan<sup>[139]</sup> zum Aldehyd **44** blieb ebenfalls erfolglos. Letztendlich führte die Oxidierung nach Swern<sup>[140]</sup> und die direkte Umsetzung des Aldehyds **44** in einer Strecker-Synthese zum gewünschten Produkt.<sup>[141]</sup> Dabei wurde weder der Aldehyd **44** noch das Hydantoin **45** isoliert. Nach der Bildung des Nitrils mit Natriumcyanid aus dem Aldehyd **44** wurde die direkte Kompletthydrolyse über das Hydantoin **45** und die intermediär gebildete Hydantoinensäure als erfolgversprechendste Synthesemethode gewählt.<sup>[142]</sup> Die direkte Umsetzung lieferte eine gute Ausbeute von 72 %. Auch die Verfütterung von *d,l*-4,4,5,5,5-Pentadeuteroisoleucin (**46**) blieb erfolglos.

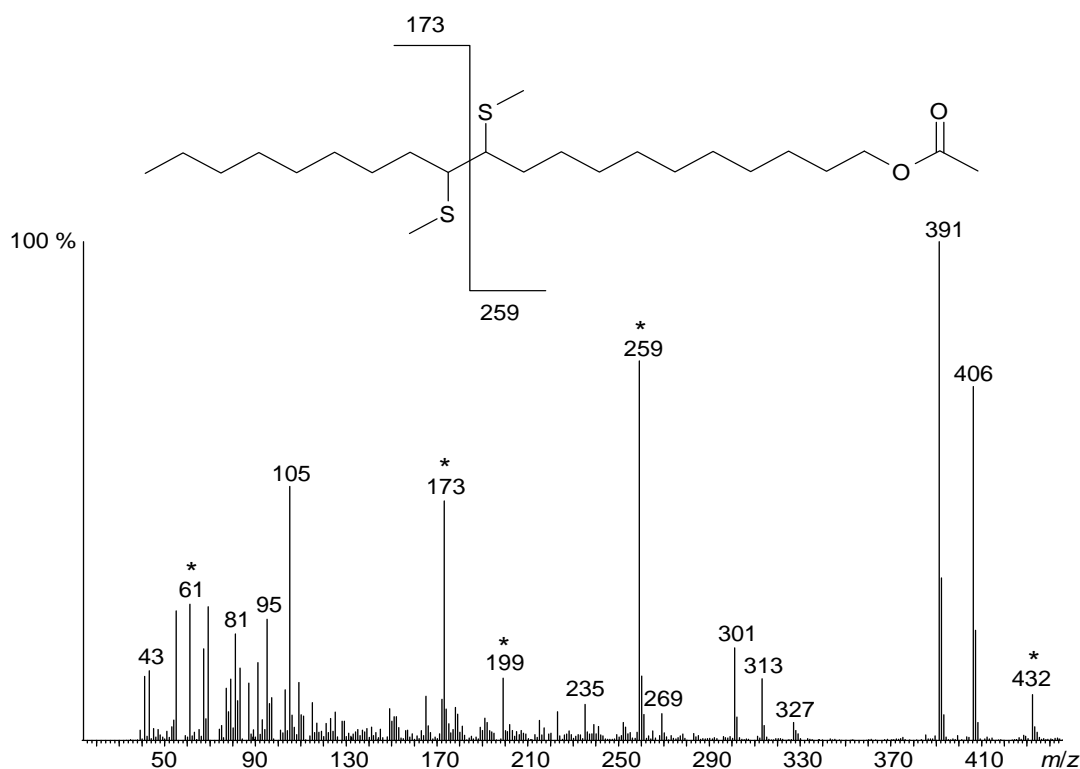
In einer letzten Versuchsreihe wurde die deuterierte Aminosäure **46** in DMSO gelöst und auf die Cuticula der Insekten aufgetragen. So sollte eine direkte Behandlung und somit eine direkte Aufnahme der Aminosäure erreicht werden. Die per GC/MS untersuchten Extrakte wiesen wieder keinerlei Spuren von deuterierten Verbindungen auf.

### 3.8 Langkettige Acetate aus den Extrakten von *Thermobia domestica*

Wie schon **Tabelle 3-2** zeigt, gab es einige Unterschiede zwischen den Extrakten der männlichen und weiblichen Insekten. Am deutlichsten fiel das Vorkommen der Acetate **35-39** und **41** in den weiblichen Extrakten auf, die nicht in denen der männlichen Tiere zu finden waren. Dies könnte ein Hinweis auf Pheromone sein. Um dieser Frage nachzugehen, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt.

#### 3.8.1 Identifizierung der Acetate

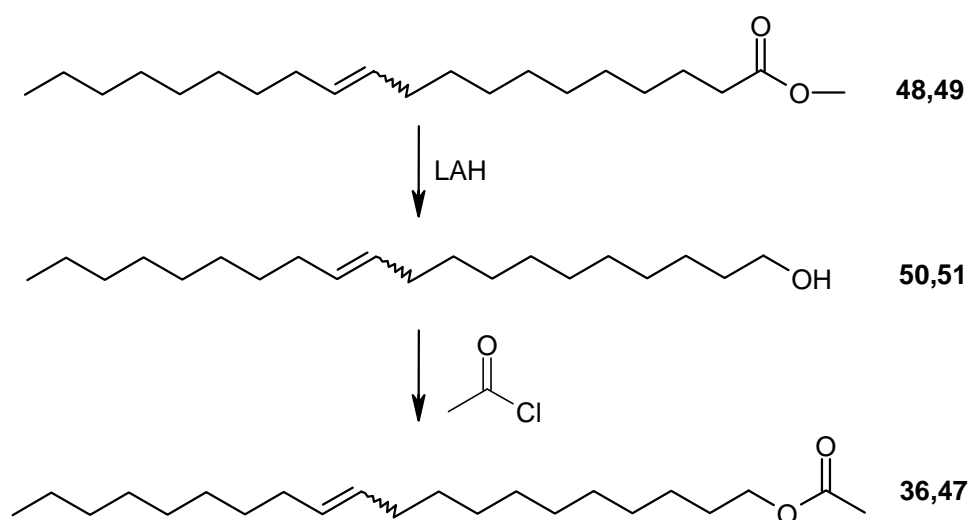
In den Massenspektren der Acetate **35-39** und **41** waren die Ionen  $m/z = 61$  und  $m/z = 43$  charakteristisch. Anhand der Spektren war zu erkennen, dass eine der Verbindungen, mit einer Kettenlänge von 20 Kohlenstoffen, eine Unsat tigung besa . Um die Position der Unsat tigung zu ermitteln, wurde der Extrakt mit Dimethyldisulfid (DMDs) umgesetzt und gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht. Es zeigte sich anhand der Fragmentierung, dass es sich bei der Verbindung um 11-Icosenylacetat (**36**) handeln musste (**Abbildung 3-17**).



**Abb. 3-17:** Massenspektrum des mit DMDs derivatisierten 11-Icosenylacetat (**36**). Die Fragmentionen  $m/z = 391$  und  $m/z = 406$ , sowie einige andere Ionen stammen von Verunreinigungen. Charakteristische Ionen sind markiert (\*).

Anhand der Fragmentationenpeaks von  $m/z = 173$  und  $m/z = 259$  kann gezeigt werden, dass sich die Doppelbindung zwischen dem elften und zwölften Kohlenstoffatom der Kette befinden musste. Die Fragmentierung eines DMDS-Derivates findet bevorzugt zwischen den Thiomethylgruppen statt. Diese Derivatisierung ist ein literaturbekanntes Verfahren zur Identifizierung ungesättigter Verbindungen per Massenspektroskopie.<sup>[143]</sup>

Um nun eine zweifelsfreie Identifizierung möglich zu machen und Untersuchungen in Biotests durchführen zu können, wurden die Hauptkomponenten **35-39** und **41** synthetisch dargestellt. Die Verbindungen mit einem gesättigten Kohlenstoffgerüst (**35**, **37-39** und **41**) konnten per Einhorn-Variante aus den entsprechenden Alkoholen und Acetylchlorid dargestellt werden. (*Z*)-(**36**) und (*E*)-11-Icosenylacetat (**47**) wurden aus den Methylestern der entsprechenden (*Z*)-(**48**) und (*E*)-11-Icosensäure (**49**) dargestellt (**Abbildung 3-18**). Alle in der **Abbildung 3-18** gezeigten Reaktionen verliefen quantitativ.



**Abb. 3-18:** Synthese von *Z*-(**36**) und *E*-11-Icosenylacetat (**47**).

Ein Vergleich der Retentionsindices gab sehr gute Hinweise auf die Konfiguration der Doppelbindung des Naturstoffes. Für (*Z*)-11-Icosenylacetat (**36**) wurde ein Retentionsindex von 2395 und für (*E*)-11-Icosenylacetat (**47**) 2401 ermittelt. Da der zu identifizierende Naturstoff einen Retentionsindex von genau 2395 besitzt, ist damit gezeigt, dass es sich dabei um (*Z*)-11-Icosenylacetat (**36**) handelte. In **Tabelle 3-3** sind alle identifizierten Acetate aufgeführt und ihr Anteil im Extrakt sowie ihr relativer Anteil zueinander aufgelistet.

**Tabelle 3-3:** Acetate aus den Extrakten adulter Weibchen von *Thermobia domestica*.

Substanz	RI	Anteil im Extrakt [%]	Rel. Anteil der Acetate [%]	Verhältnisse
Octadecylacetat ( <b>35</b> )	2221	2.44	50.11	143.45
(Z)-11-Icosenylacetat ( <b>36</b> )	2395	1.45	29.79	85.26
Eicosylacetat ( <b>37</b> )	2422	0.64	13.17	37.71
Docosylacetat ( <b>38</b> )	2626	0.02	0.35	1
Tetracosylacetat ( <b>39</b> )	2826	0.04	0.83	2.39
Hexacosylacetat ( <b>41</b> )	3026	0.28	5.74	16.44

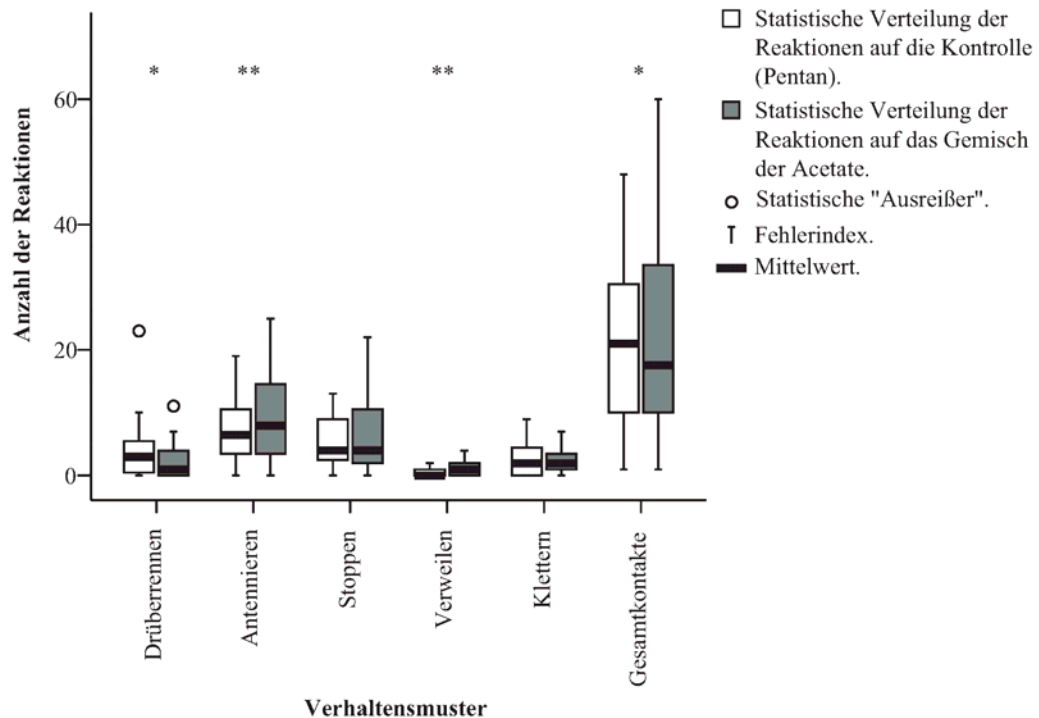
Alle der in **Tabelle 3-3** aufgeführten Verbindungen wurden für Biotests der Arbeitsgruppe Ayasse zur Verfügung gestellt.

### 3.8.2 Biotests an *Thermobia Domestica*

Um zu überprüfen, ob die identifizierten Verbindungen **35-39** und **41** biologische Aktivität besitzen, wurde das Verhalten der Insekten beobachtet. Die Untersuchungen wurden von Frau Janina Reschke im Rahmen ihrer Diplomarbeit in Ulm durchgeführt. Dabei wurde nicht nur ein Gemisch der synthetischen Substanzen im ermittelten Verhältnis getestet, sondern auch Extrakte von verschiedenen Körperpartien der Insekten. Für die Tests wurden die Substanzen in Konzentrationen von vier bzw. zehn Tieräquivalenten auf ein Filterpapier aufgetragen und getestet. Die Testtiere wurden 16 Stunden zuvor von der Kolonie isoliert und im Dunkeln gehalten. Danach wurde ihr Verhalten für einen Zeitraum von zehn Minuten auf die Testsubstanzen und auf die Kontrolle mit dem Lösungsmittel Pentan dokumentiert. Dabei wurden folgende Verhaltensmuster registriert:

- Darüberrennen: Ohne stoppen über das Filterpapier rennen.
- Antennieren: Interessiertes Berühren des Filterpapiers mit den Antennen.
- Stoppen: Kurzes Stoppen ( $\leq 2$  sek.) beim Laufen über das Filterpapier.
- Verweilen: Längerer Aufenthalt ( $\geq 2$  sek.) auf dem Filterpapier.
- Klettern: Raufklettern am senkrechten Teil des Filterpapiers.

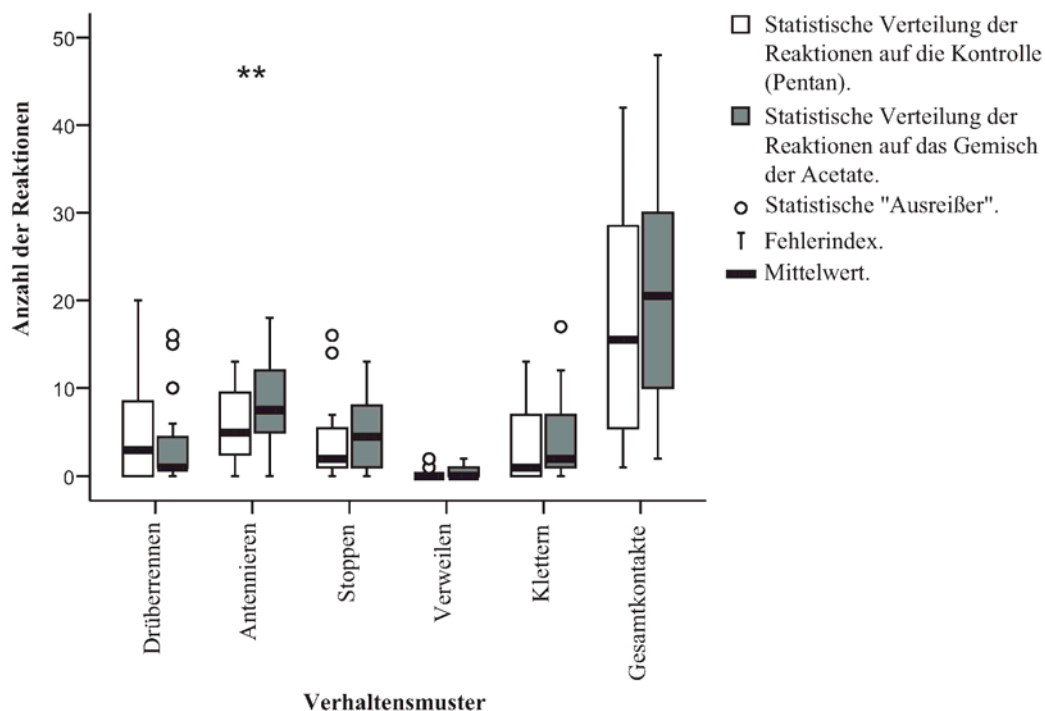
Insgesamt wurden je 20 männliche (**Abbildung 3-19**) und 20 weibliche Tiere (**Abbildung 3-20**) getestet und ihr Verhalten festgehalten. Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse von Frau Reschke anhand des Wilcoxon-Tests verglichen.



**Abb. 3-19:** Biotest des Gemisches der Acetate **35-39** und **41** an adulten Männchen (*Thermobia domestica*). Die Sterne geben den Grad der statistischen Signifikanz an (Wilcoxon-Test; \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ).

Es sind signifikante Unterschiede in den Reaktionen zu erkennen, die das Substanzgemisch im Gegensatz zum Kontrolltest bei den Männchen auslöst. Sie verweilten, antennierten und hatten mehr Gesamtkontakte (Wilcoxon-Test,  $P > 0,01$ ). Auch die Dauer dieser Interaktionen war höher als bei der Kontrolle.

Bei den Weibchen löste das Substanzgemisch das Verhalten des Antennierens aus. Ebenfalls eine beobachtete, signifikante Reaktion auf die Verbindungen im Gegensatz zur Kontrolle.



**Abb. 3-20:** Biotest des Gemisches der Acetate **35-39** und **41** an adulten Weibchen (*Thermobia domestica*). Die Sterne geben den Grad der statistischen Signifikanz an (Wilcoxon-Test; \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ).

Eine Untersuchung per Elektroantennographie blieb ohne signifikante Ergebnisse (Wilcoxon-Test,  $P > 0,05$ ).

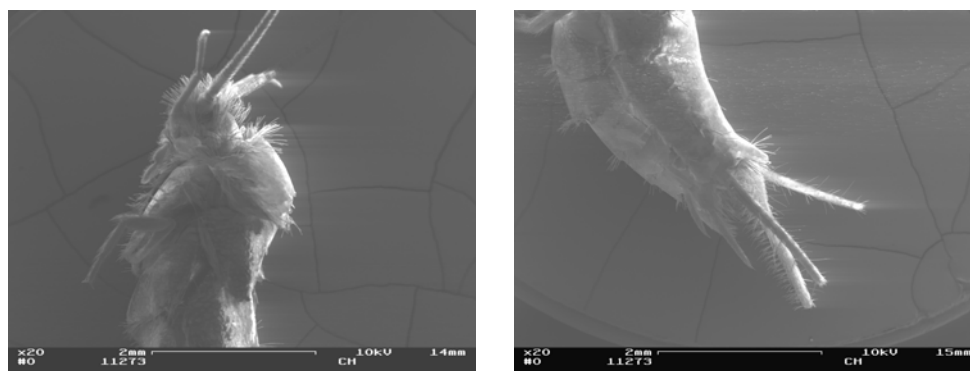
Für die ausführliche Durchführung aller biologischen Untersuchungen und genaue Auswertungen der Ergebnisse, sei an dieser Stelle auf die Diplomarbeit von Janina Reschke verwiesen.<sup>[144]</sup>

### 3.9 Diskussion der Ergebnisse

Die in diesen Kapiteln diskutierten langkettigen, verzweigten Verbindungen wurden ebenfalls in den Extrakten des Insekts *Thermobia domestica* identifiziert. Eine Aufklärung des Biosyntheseweges misslang allerdings. Dies kann unterschiedliche Ursachen haben und bedeutet nicht zwangsläufig, dass der für die Bakterien vorgeschlagene Weg von Albro<sup>[112-119]</sup> hier nicht zutreffend ist. Es gibt Hinweise darauf, dass die markierten Verbindungen erst gar nicht von den Tieren aufgenommen wurden. Laut J. W. Beament können Ofenfischchen das von ihnen benötigte Wasser auch aus der Luft durch die Cuticula aufnehmen.<sup>[145]</sup> Damit wäre ein Verbrauch des mit markierten Verbindungen versetzten Trinkwassers auf schlichte

Verdampfung zurückzuführen. Auch die Testreihe, bei der die Tiere die Substanzen über die Cuticula aufnehmen sollten, verlief nicht ohne Probleme. Alle Tiere, die zunächst mit 4 µl der DMSO-Lösung behandelt wurden, starben sofort. Bei einer Behandlung mit 1 µl Lösung starben immer noch 30 der 50 Testtiere. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die Tiere das Lösungsmittel nicht vertragen haben.<sup>[144]</sup> Keine der in den Extrakten enthaltenen Substanzen enthielt auch nur die Spur einer Markierung mit Deuterium. Weder 3,27-Dimethylnonacosan (**42**) noch andere *anteiso* verzweigten Verbindungen ließen sich so auf ihre Biosynthese hin untersuchen.

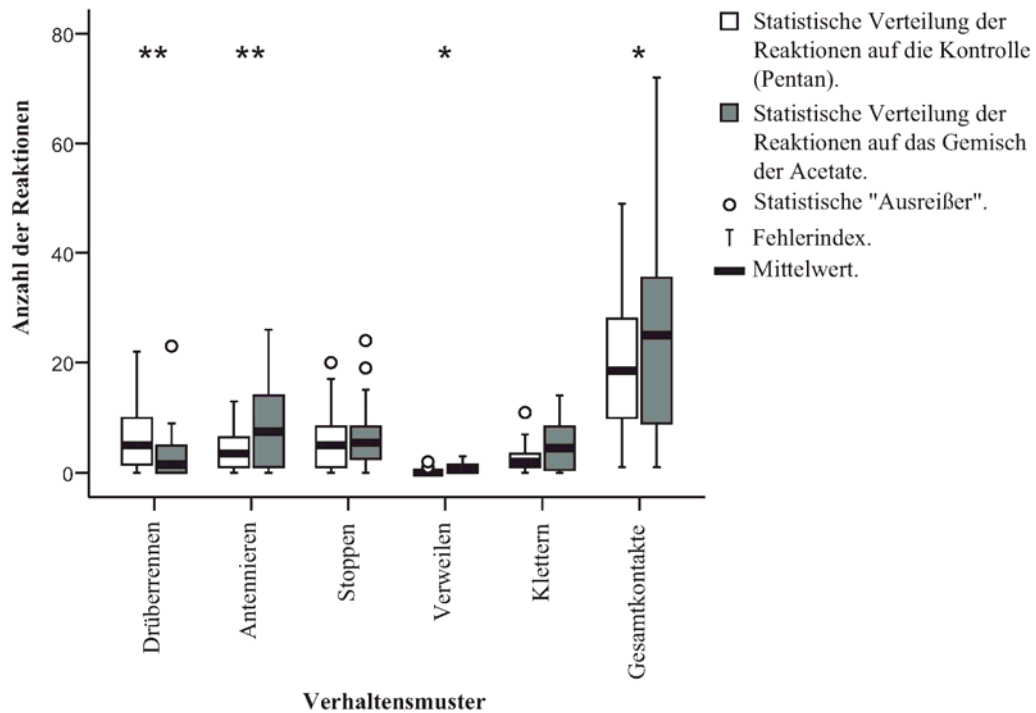
Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die Weibchen der Spezies *Themobia domestica* Stoffe produzieren, die als Sexual- oder Aggregationspheromone eine Rolle spielen könnten. Dies wurde bereits von H. Sturm vermutet, der das äußerst komplexe Paarungsverhalten dieser Insekten untersuchte.<sup>[146]</sup> Die Tatsache, dass sich die Paarung der Tierchen fast ausschließlich im Dunkeln abspielt, spricht für eine chemische Kommunikation. Auch M. Tremblay äußerte bereits in seinen Untersuchungen Vermutungen zu einem Aggregationspheromon.<sup>[147]</sup> Die Untersuchung von Körperteilextrakten der Tiere macht deutlich, dass die Verbindungen entweder im Bereich des Kopfes oder im Bereich der Abdomen produziert werden (**Abbildung 3-21**).



**Abb. 3-21:** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Kopfes (links) und des Abdomens (rechts) *Themobia domestica*.

Die Extrakte dieser Körperteile zeigen eine Reaktion bei den Männchen dieser Spezies. Exemplarisch ist hier der biologische Test des Kopfextraktes dargestellt (**Abbildung 3-22**).





**Abb. 3-22:** Biotest des Extraktes von Köpfen adulter Weibchen an adulten Männchen (*Thermobia domestica*). Die Sterne geben den Grad der statistischen Signifikanz an (Wilcoxon-Test; \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ).

Aus den hier gezeigten Biotestdiagrammen (**Abbildungen 3-19; 3-20 und 3-22**) lässt sich allgemein nur eine Tendenz zwischengeschlechtlicher, chemischer Kommunikation ableiten. Beide Geschlechter reagieren auf die Extrakte des jeweils anderen Geschlechts. Über die genaue Funktion der Stoffe können allerdings nur Vermutungen angestellt werden. Sexualpheromone werden in der Natur häufig nur bei Bedarf eingesetzt.<sup>[148]</sup> Obwohl zwischen juvenilen und adulten Weibchen unterschieden wurde, kann keine Aussage über die Rezeptivität getroffen werden. Das könnte auch ein Grund für die geringe Signifikanz sein.

Die molare Masse und die hohen Siedepunkte der Acetate **35-39** und **41** legt die Vermutung nahe, dass es sich um Kontaktpheromone handelt. Dies würde auch nicht im Widerspruch zu dem von H. Sturm beobachteten Paarungsverhalten stehen. Die durchgeführten Tests mit den Extrakten und noch viel wichtiger mit den synthetischen Komponenten **35-39** und **41** zeigen, dass hier nicht die verschiedenen Kohlenwasserstoffe, sondern die Acetate für eine Reaktion der Tierchen verantwortlich sind. Dafür spricht einerseits, dass die Substanzen nur von den Weibchen dieser Spezies produziert werden und auch die Reaktion der Männchen auf diese Substanzen. Ferner zeigen die Männchen auf die eigenen Körperextrakte keine solchen

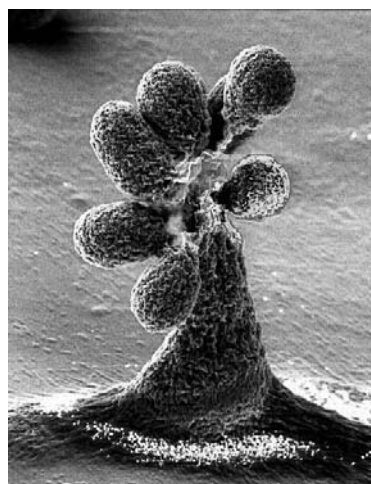
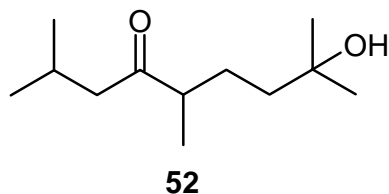
Reaktionen, obwohl die Zusammensetzung der Kohlenwasserstoffe dieselbe wie bei den Weibchen ist. Langkettige Acetate zur chemischen Kommunikation zu nutzen, ist bereits von anderen Arten bekannt. Elefanten nutzen ähnliche Verbindungen wie (Z)-7-Dodecenylacetat als Pheromon.<sup>[149]</sup> Acetate treten in hunderten weiteren Pheromonen von Insekten als funktionelle Gruppe auf.

Die Beispiele von Insekten, die Kohlenwasserstoffe für ihre chemische Kommunikation nutzen, sind ebenfalls schier endlos. Hier soll neben den in der Einleitung (**Kapitel 3.5.1**) gezeigten Beispielen nur auf zwei weitere aus diesem umfangreichen Gebiet verwiesen werden. Die Motte *Utetheisa ornatrix* macht sich das Trien (3Z,6Z,9Z)-3,6,9-Henicosatrien als Pheromon zu nutze.<sup>[150]</sup> Cuticula Extrakte der weiblichen *Musca domestica* ließen nach ausgedehnten Studien darauf schließen, dass (Z)-9-Tricosen als Sexuallockstoff verwendet wird.<sup>[151]</sup> Daher war es wichtig deutlich zu machen, dass nicht die Kohlenwasserstoffe für dieses Verhalten verantwortlich sind wie es aus anderen Insektenarten bekannt ist.

## 4 Unbekannte Imidazolderivate aus *Stigmatella aurantiaca*

### 4.0 Einleitung

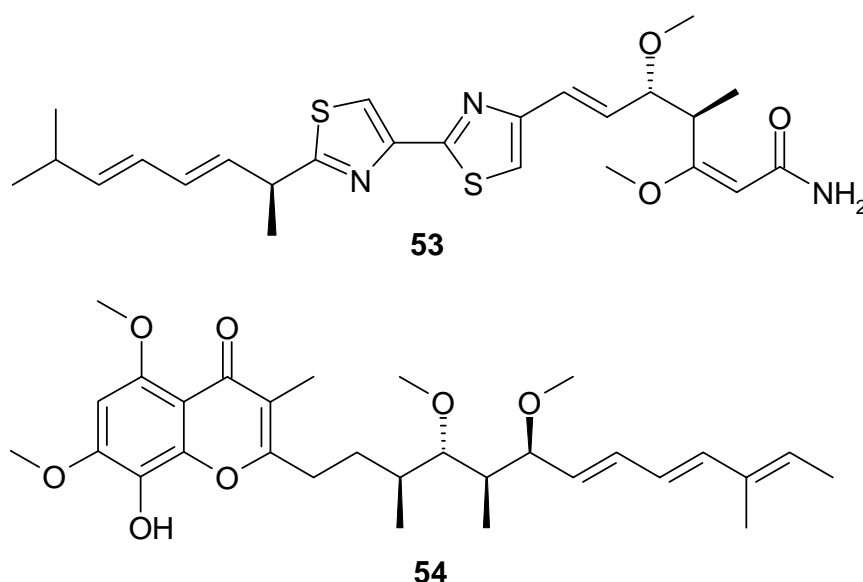
*Stigmatella aurantiaca* gehört zu der vorwiegend terrestrischen Ordnung der *Myxococcales* (Myxobakterien). Die Genome der Myxobakterien zeichnen sich im Allgemeinen durch eine vergleichsweise große Anzahl an Basenpaaren aus (9-12 Millionen). In ihrer Morphologie fällt das Fehlen von Geißeln auf und dennoch sind sie in der Lage sich auf Oberflächen durch Gleiten fortzubewegen. Ihre Nährstoffe erhalten sie hauptsächlich dadurch, dass sie andere Bakterien lysieren. Diese Klasse der gramnegativen  $\delta$ -Proteobakterien ist in der Lage bei Nährstofflimitation durch interzelluläre, chemische Kommunikation so genannte Fruchtkörper zu bilden (**Abbildung 4-1**). Diese multizellularen Gebilde sind häufig etwas weniger als 1 mm hoch und sogar mit einer Einlinse Lupe gut zu erkennen.<sup>[6]</sup> Das Wachstum dieser Fruchtkörper wird durch das Pheromon Stigmolon (**52**) eingeleitet, welches bereits Gegenstand mehrerer Studien war (**Abbildung 4-1**).<sup>[152,153]</sup>



**Abb. 4-1:** Stigmolon (**52**) und ein Fruchtkörper von *Stigmatella aurantiaca* (Quelle Foto: [www.zmbh.uni-heidelberg.de/Schairer](http://www.zmbh.uni-heidelberg.de/Schairer)).

Diese Fruchtkörper variieren von komplexen Formen mit Stiel (**Abbildung 4-1**), zu kugelförmigen Massen in lockerem Schleim. Sie können  $10^9$  oder mehr Zellen enthalten, von denen sich nur wenige im Schleim des Stiels befinden. Die Mehrheit der Zellen befindet sich im Fruchtkörperkopf und differenziert sich zu *Myxosporen*. Bei der hier untersuchten Gattung *Stigmatella* wird die Fruchtkörperbildung durch Licht stark stimuliert.<sup>[6]</sup>

Die Genome für *Stigmatella aurantiaca* (DW4/3-1), *Sorangium cellulosum* (SoCe56) oder auch *Myxococcus xanthus* (DK1622) sind bereits vollständig sequenziert. Innerhalb dieser ausgedehnten Studien konnten auch spezifische PKS/NRPS-Gencluster den Biosynthesen bestimmter Naturstoffe zugeordnet werden. Aus *Stigmatella aurantiaca* seien hier als Beispiele Myxothiazol A (**53**)<sup>[154]</sup> und Stigmatellin A (**54**)<sup>[155]</sup> genannt (**Abbildung 4-2**).



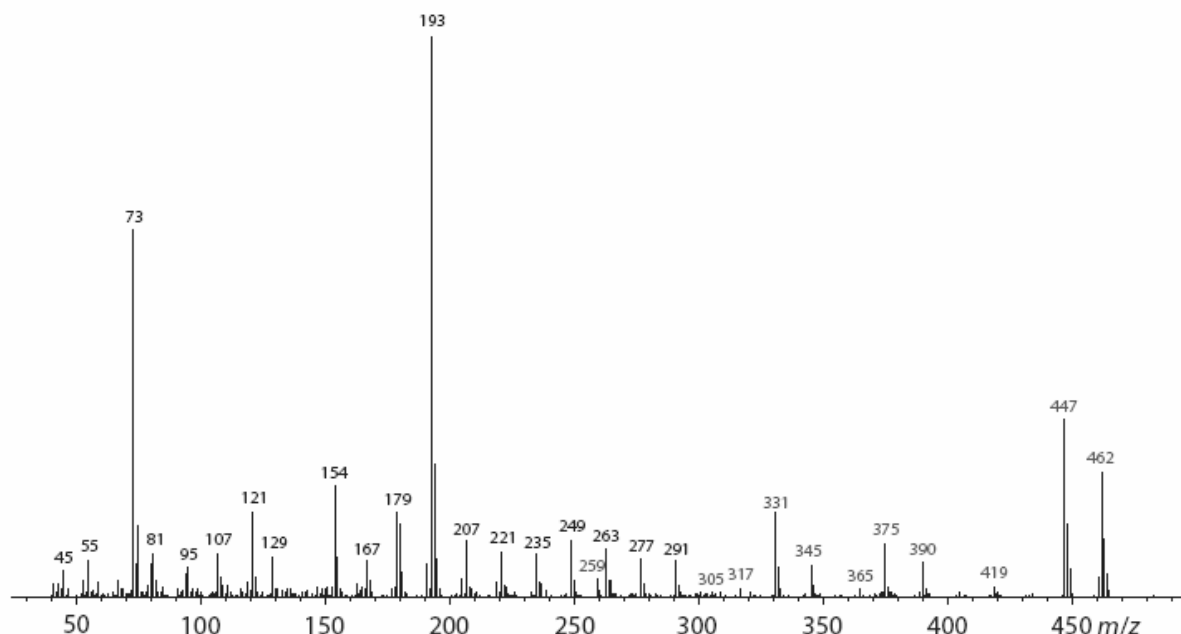
**Abb. 4-2:** Myxothiazol A (**53**) und Stigmatellin A (**54**) aus *Stigmatella aurantiaca*.

Da insgesamt mehr Gencluster als zugehörige Naturstoffe bekannt sind, wurde von der Arbeitsgruppe Müller (Saarbrücken) begonnen, die Produkte bisher unbekannter Gencluster zu untersuchen. Dabei wurden in den Extrakten des Bakterienstammes Sgal5 (*Stigmatella aurantiaca*) interessante Verbindungen gefunden, bei denen es sich um Imidazolderivate handeln könnte, die an C-4 eine lange Kohlenstoffkette mit verschiedenen funktionellen Gruppen tragen.

#### 4.1 Identifizierung der Substanzen

Die von D. Krug aus der Arbeitsgruppe Müller durchgeführte Analyse einer Fraktion eines Extraktes von Sgal5, zeigte die Anwesenheit zweier unbekannter Verbindungen (**55a** und **56a**), die sich in ihren Massenspektren ähnelten. Der Unterschied im Molekulargewicht von 28 amu lässt darauf schließen, dass die Verbindung mit dem höheren Molekulargewicht (**56a**) zwei Methyleneinheiten mehr besitzt, erklärt durch den zusätzlichen Einbau einer Acetateinheit in der Biosynthese. Das Massenspektrum des Trimethylsilyl-Derivates (**55a**) der

unbekannten Verbindung mit dem niedrigeren Molekulargewicht ist in **Abbildung 4-3** gezeigt.



**Abb. 4-3:** Massenspektrum des MSTFA-Derivates der unbekannten Verbindung (**55a**).

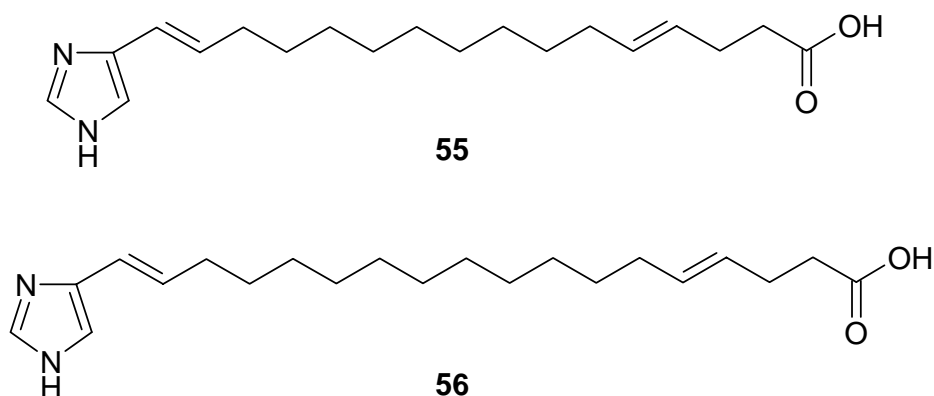
Die unsilylierten Verbindungen **55** und **56** ließen sich nicht gaschromatographisch untersuchen. Daher wurden von der Arbeitsgruppe Müller ESI-MS/MS Daten durch Direktinjektion erhalten, die in **Tabelle 4-1** wiedergegeben sind. Daraus lässt sich folgern, dass zwei trimethylsilylbare funktionelle Gruppen in der Verbindung vorkommen, womit sich die Molekülmasse von  $M^+ = 318$  für Verbindung **55** und  $M^+ = 346$  für Verbindung **56** ergab. Hochaufgelöste Datensätze der TMS-Derivate ließen sich nicht erhalten.

Aus diesen Daten können Rückschlüsse auf die Struktur gezogen werden. Die Summenformel  $C_{21}H_{35}N_2O_2$  beinhaltet sechs Doppelbindungsäquivalente. Die Tatsache, dass vom Ion  $m/z = 347$  zu  $m/z = 329$  ein Wassermolekül abgespalten wird und auch insgesamt zwei Trimethylsilylgruppen in der Derivatisierung addiert werden können, legt eine Hydroxyfunktion nahe. In Bezug auf die weitere Abspaltung einer Carbonylgruppe (28 amu) zu  $m/z = 301$  könnte es sich um eine Säurefunktion handeln. In den folgenden Fragmentationen ist ein Kettenabbau zu sehen, in der zwischen  $m/z = 259$  und  $m/z = 233$  eine Ethyleneinheit auftritt. Die Abspaltung von  $C_2H_2$  lässt den Schluss zu, dass sich in  $\gamma$ -Position zur postulierten Säurefunktion eine Unsättigung befindet.

**Tabelle 4-1:** Massenspektrometrische Präzisionsmassen der unbekannten Verbindung (**56**), erhalten durch ESI-MS.

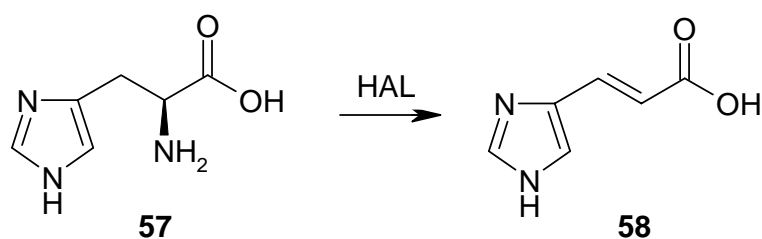
Formel	Masse $m/z$	Relative Intensität
$C_{21}H_{35}N_2O_2^+$	347.2673	< 1
$C_{21}H_{34}N_2O^+$	329.2563	< 1
$C_{20}H_{33}N_2^+$	301.2614	4
$C_{18}H_{29}N_2^+$	273.2304	61
$C_{17}H_{27}N_2^+$	259.2149	32
$C_{15}H_{25}N_2^+$	233.1994	48
$C_{14}H_{23}N_2^+$	219.1838	100
$C_{13}H_{21}N_2^+$	205.1682	67
$C_{12}H_{21}N_2^+$	193.1683	32
$C_{10}H_{15}N_2^+$	163.1215	39
$C_9H_{13}N_2^+$	149.1059	54
$C_8H_{11}N_2^+$	135.0904	70
$C_7H_9N_2^+$	121.0748	86
$C_6H_7N_2^+$	107.0592	56
$C_5H_7N_2^+$	95.059	36

Eine weitere Auffälligkeit in der Fragmentierung dieses Moleküls ist das Ion  $m/z = 121$ . Dieses lässt auf Grund seiner errechneten Summenformel und den daraus ermittelten Unsatigungen auf einen heteroatomaren Ring schließen, der in Konjugation zu einer Doppelbindung steht. Da die einzig verbliebenen Heteroatome in der Summenformel Stickstoffe sind, könnte es sich dabei um einen Imidazolring handeln. Beim Vergleich mit dem Massenspektrum der derivatisierten Verbindung, wird diese These unterstützt. Das Fragmention  $m/z = 193$  weist eine Differenz von 72 amu zum erwähnten Fragmention  $m/z = 121$  auf, was einer Trimethylsilylfunktion entsprechen würde. Die aus den Massenspektren ermittelten Strukturvorschläge sind in **Abbildung 4-4** gezeigt.



**Abb. 4-4:** Strukturvorschläge für die unbekannten Verbindungen **55** und **56**.

Es handelt sich dabei um 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**) und 18-(1*H*-Imidazol-4-yl)-octadeca-4,17-diensäure (**56**). Diese Naturstoffe könnten mit Hilfe von Histidin aus der Histidin-Ammonium-Lyase (HAL) gebildet worden sein (**Abbildung 4-5**).



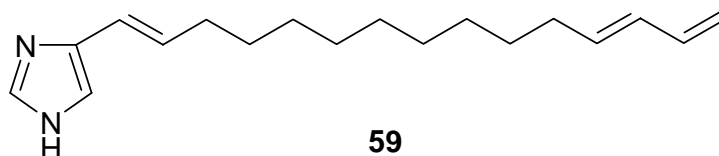
**Abb. 4-5:** Schematische Darstellung der Histidin-Ammonium-Lyase (HAL-Reaktion).

Histidin (**57**) wird dabei enzymatisch zu 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)-acrylsäure (**58**) reduziert. Tatsächlich gelang es der Arbeitsgruppe Müller das Enzym für die HAL „auszuschalten“. Daraufhin werden die Verbindungen **55** und **56** nicht mehr produziert. Bei Zugabe eines Promotors für die HAL, konnte im Gaschromatogramm eine Steigerung der Produktion der Naturstoffe **55** und **56** nachgewiesen werden. Trotz dieser genetischen Eingriffe in die Produktion der Substanzen durch *Stigmatella aurantiaca* und großer Kulturansätze, gelang es nicht die Verbindung im Milligrammmaßstab zu erhalten. Obwohl die Struktur des Imidazolringes recht einfach erscheint, sind keine ähnlichen Verbindungen aus Bakterien bekannt. Einige Imidazolverbindungen sind zwar Gegenstand antibakterieller Studien<sup>[156,157]</sup> und auch bekannt dafür das Zellwachstum zu behindern,<sup>[158]</sup> dennoch wurde ihre Biosynthese durch Bakterien bisher nicht nachgewiesen.

Daher ist eine Darstellung dieser Verbindungen und eine generelle Syntheseroute für den Einbau des Imidazolringes in ähnliche Verbindungen das Ziel dieser Arbeit gewesen. Die 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**) sollte zum Beleg der postulierten Strukturen synthetisiert werden.

## 4.2 Synthese

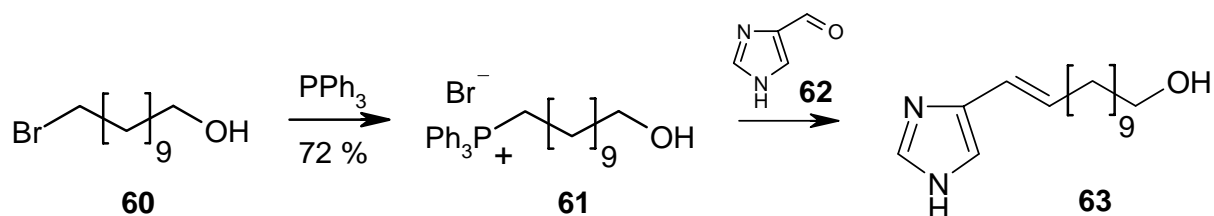
Neben der in **Kapitel 4.1** erwähnten 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**), sollte auch eine Verbindung synthetisiert werden, die möglicherweise eine Rolle in der Biosynthese von **55** spielen könnte. Dabei handelt es sich um das in **Abbildung 4-6** gezeigte 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**).



**Abb. 4-6:** 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**).

Für eine ökonomische Darstellung sollte eine Strategie gefunden werden, die beide Verbindungen (**55** und **59**) in einer möglichst parallel laufenden Syntheseroute darstellbar macht.

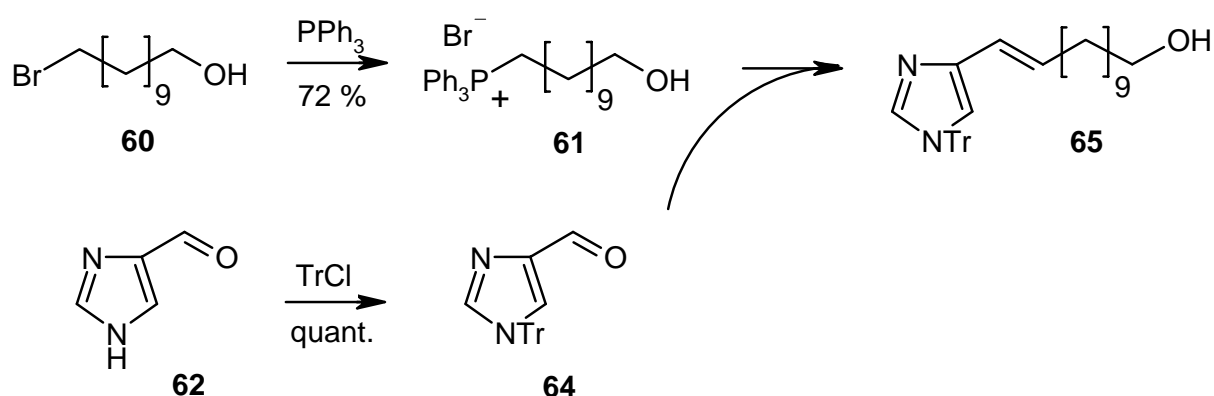
Um den Imidazolring mit der konjugierten Doppelbindung in das System zu integrieren, wurde zunächst der Ansatz von Honda und Nishijima übernommen, die ähnliche Verbindungen mit Hilfe der Wittigreaktion darstellten.<sup>[159]</sup> Ausgehend von 11-Bromundecanol (**60**) sollte zunächst das entsprechende Wittigsalz (**61**) dargestellt werden (**Abbildung 4-7**).



**Abb. 4-7:** Einführung des Imidazolsystems mit Hilfe der Wittig-Reaktion nach Honda und Nishijima.<sup>[159]</sup>



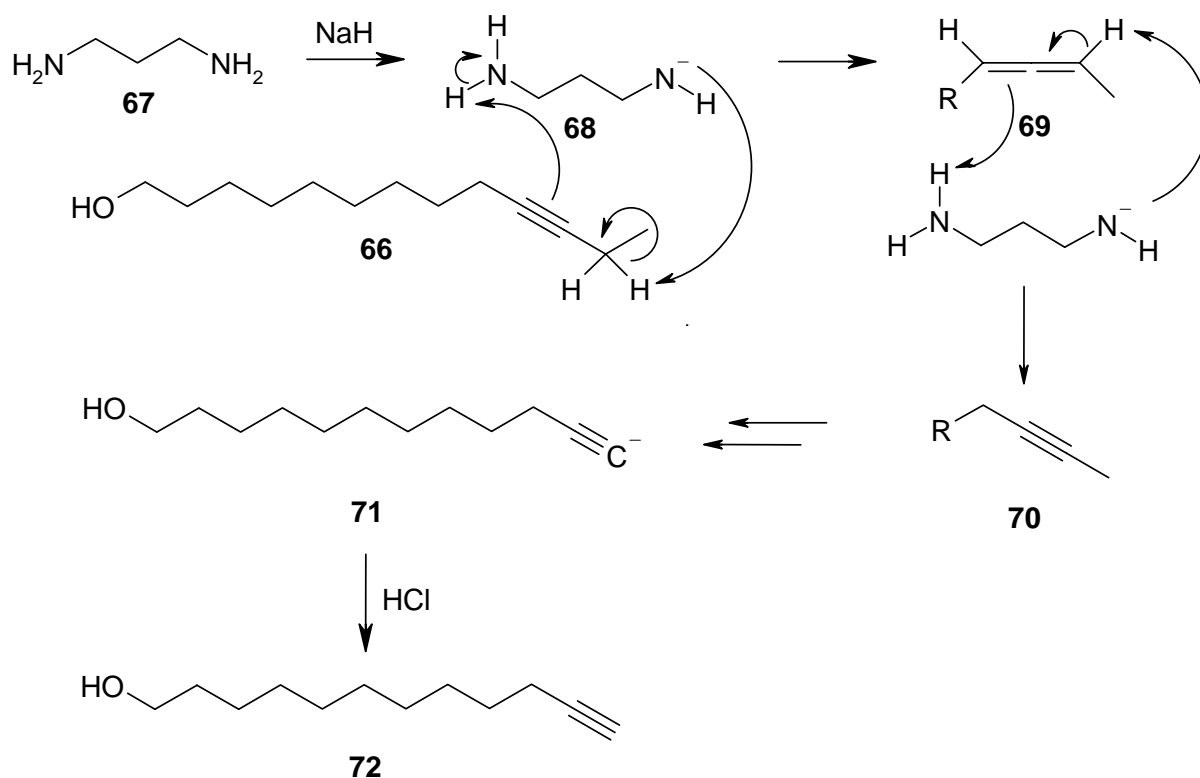
Diese Synthesestrategie stellte sich schnell als ungeeignet heraus. Zunächst war es relativ schwierig, das Wittigsalz (**61**) von seinem Dehydratisierungsnebenprodukt zu trennen. Auch eine Änderung der Reaktionstemperatur von 150°C zu 80°C änderte nichts an dem Verhältnis von Produkt zu Nebenprodukt. Weiterhin ließ sich das gewünschte Produkt **63** nicht durch eine Wittigreaktion darstellen. Trotz eines Überschusses an Basen wie *n*-BuLi, LiHMDS, NaHMDS oder NaH und diverser Temperaturänderungen, ließ sich die Reaktion mit 1*H*-Imidazol-4-carbaldehyd (**62**) nicht durchführen. Auch eine Umsetzung in der Schlosservariante der Wittigreaktion, mit PhLi, blieb erfolglos. Daher wurde ein modifizierter Ansatz dieser Reaktion gewählt, der von Griffith und DiPietro beschrieben wurde.<sup>[160]</sup> Hier wurden die Reaktionen von Honda und Nishijima<sup>[159]</sup> unter Verwendung einer Tritylschutzgruppe am Imidazolring mit besseren Ausbeuten wiederholt. Der Einbau der Tritylschutzgruppe verlief quantitativ (**Abbildung 4-8**).



**Abb. 4-8:** Modifizierte Synthesestrategie für die Einführung des Imidazolsystems mit Hilfe der Wittig-Reaktion nach Griffith und DiPietro.<sup>[160]</sup>

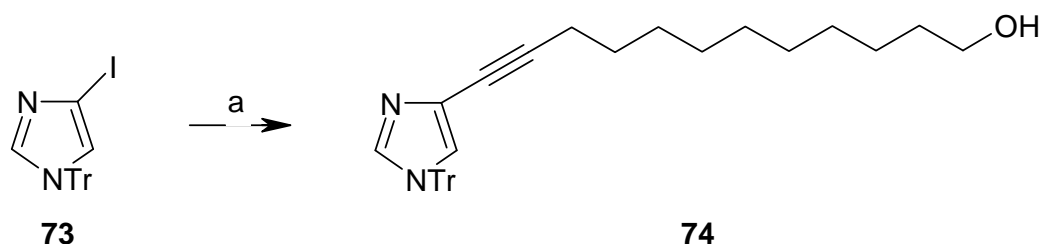
Trotz der hervorragenden Umsetzung des Imidazols **62** zu 1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (**64**), gelang auch hier die folgende Wittigreaktion zu **65**, trotz Einsatz verschiedener Basen und verschiedener Reaktionsbedingungen, nicht.

Da diese Syntheseroute ebenfalls nicht zum Erfolg führte, wurde eine andere Strategie verfolgt, die in der Arbeitsgruppe Lindel (Braunschweig) schon häufig Verwendung fand, die Sonogashirakopplung.<sup>[161]</sup> Hierfür wurde zunächst ein entsprechendes Edukt benötigt. 11-Dodecinol (**72**) wurde aus 9-Dodecinol (**66**) mit Hilfe der Zipperreaktion<sup>[162]</sup> gewonnen (**Abbildung 4-9**).



**Abb. 4-9:** Mechanismus der Zipperreaktion von 9-Dodecinol (**66**) zu 11-Dodecinol (**72**).

Der Mechanismus dieser Zippereaktion basiert auf der Tatsache, dass Alkinfunktionen unter starkem Baseneinfluss zum Ende einer Alkylkette umlagern können. Als starke Base wird hier 1,3-Diaminopropan (**67**) mit NaH zum entsprechenden Anion (**68**) umgesetzt. Dieses ist nun in der Lage eines der aciden  $\alpha$ -Wasserstoffatome des Alkinsystems zu abstrahieren und ebenfalls ein Wasserstoffatom von der zweiten Aminofunktion an das Alkinsystem zu übertragen, wodurch sich das Allen **69** bildet und ebenfalls wieder das Anion **68**. Die Zipperreaktion beinhaltet den stetigen Wechsel zwischen Allen- und Alkinfunktionen, bis das Ende der Alkylkette erreicht ist. Dabei bildet sich letztendlich das stabile, terminale Alkinanion (**71**), welches unter saurer Aufarbeitung zum gewünschten Produkt **72** protoniert wird. Anschließend sollte mit Hilfe von 4-Iodo-1-trityl-1*H*-imidazol (**73**) eine Sonogashirakopplung<sup>[161]</sup> durchgeführt werden (**Abbildung 4-10**). Das Edukt 4-Iodo-1-trityl-1*H*-imidazol (**73**) wurde freundlicher Weise von der Arbeitsgruppe Lindel zur Verfügung gestellt. Dort wird es in größerem Maßstab nach der Methode von Dickens<sup>[163]</sup> und anschließender Schutzgruppeneinführung mit TrCl dargestellt.

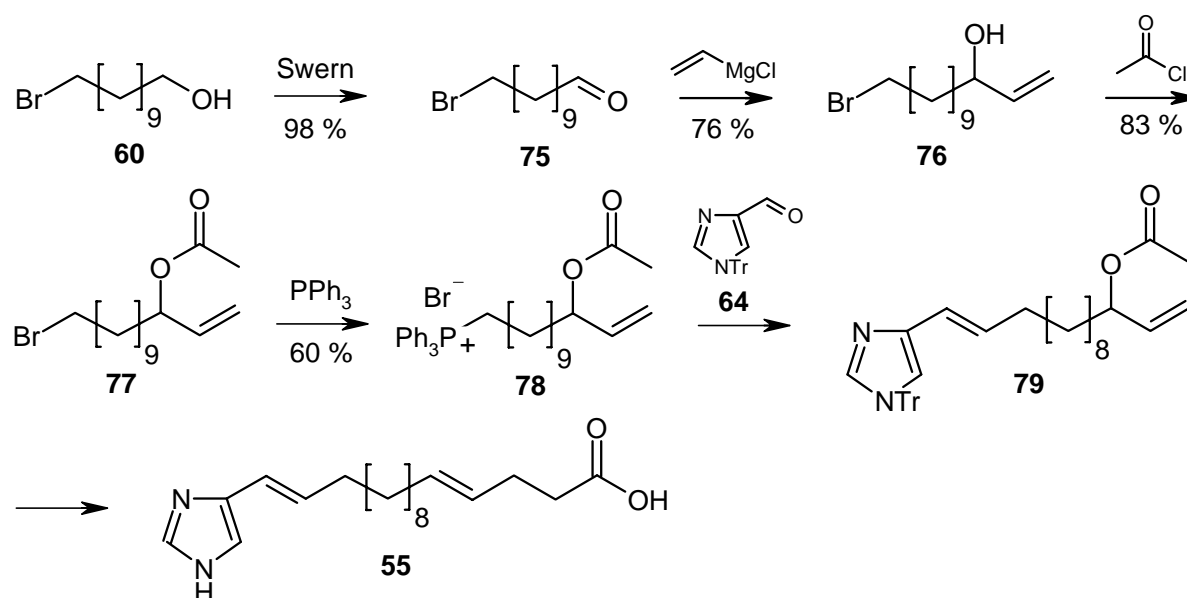


**Abb. 4-10:** Sonogashirakopplung zur Einführung des Imidazolsystems (a =  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NH}$ , THF, **72**).

Das bei der anschließenden Sonogashirakopplung entstehende Produkt **74** sollte im weiteren Verlauf hydriert und weiter zu den Verbindungen **55** und **59** umgesetzt werden. Es kam nicht dazu, da die Kopplung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

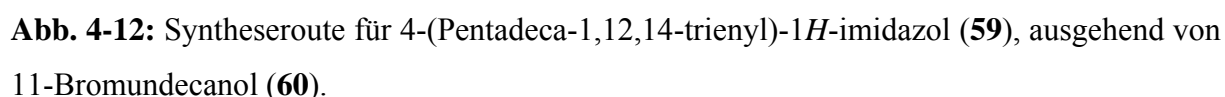
Daher wurde erneut auf die Methode der Wittigreaktion zurückgegriffen. Diesmal sollten die Verbindungen **55** und **59** zwar aus demselben Edukt (**60**), aber durch unterschiedliche Syntheserouten dargestellt werden.

Ausgehend von 11-Bromundecanol (**60**) sollte zunächst die Alkoholfunktion über den Aldehyd **75** und den Alkohol **76** in das Acetat **77** umgewandelt werden, bevor ein Wittigsalz (**78**) für die Kopplung mit dem tritylgeschützten Imidazol **64** dargestellt wird. Abschließender Schritt für die Bildung von **55** sollte eine Claissen-Ireland-Umlagerung aus dem Acetat **79** sein (Abbildung 4-11).

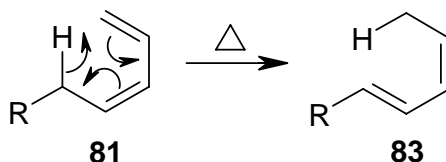


**Abb. 4-11:** Syntheseroute für 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**), ausgehend von 11-Bromundecanol (**60**).

Die Einführung des Imidazolrings per Wittigreaktion gelang erst bei der Synthese von 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**). Auch hier wurde die tritylgeschützte Imidazolkomponente **64** für diese Reaktion verwendet (**Abbildung 4-12**).

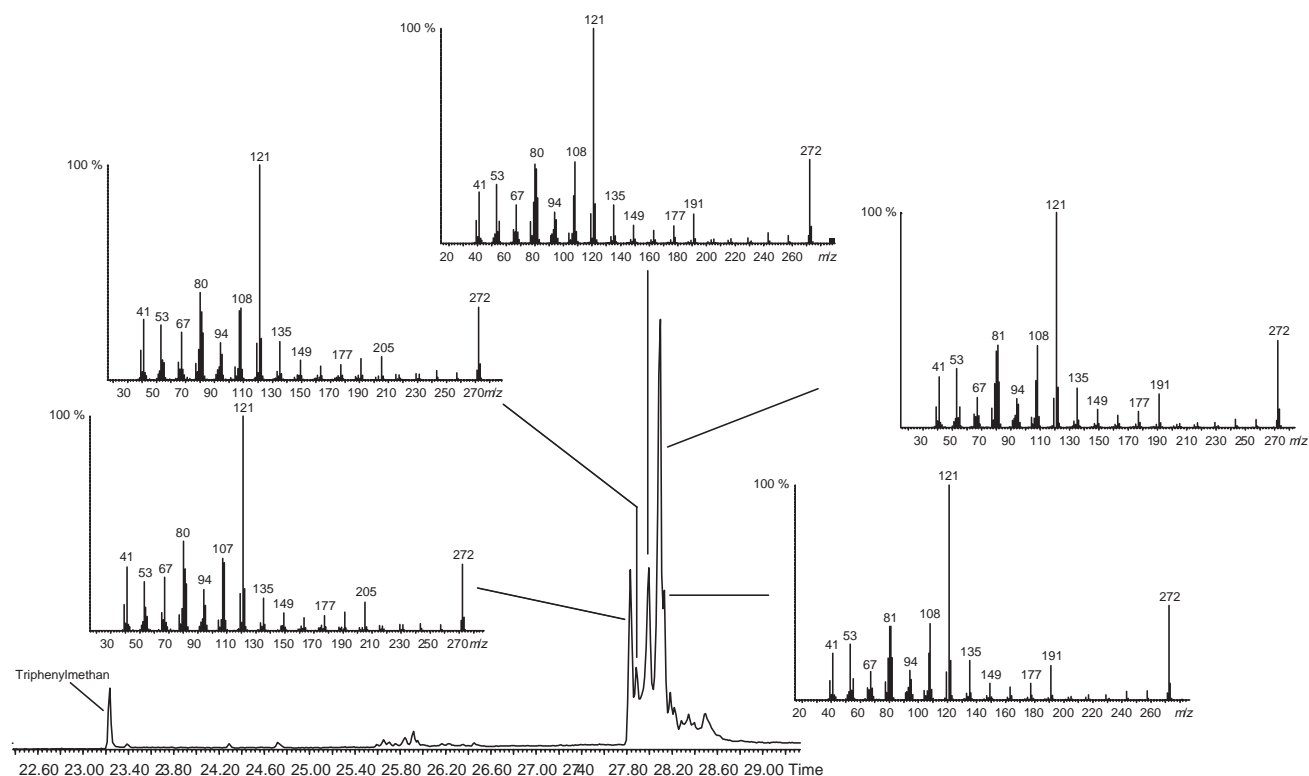


- 76 -



**Abb. 4-13:** Mechanismus der Umlagerung von (11,13-Tetradecadienyl)-triphenylphosphoniumbromid (**81**) zu (10,12-Tetradecadienyl)-triphenylphosphoniumbromid (**83**).

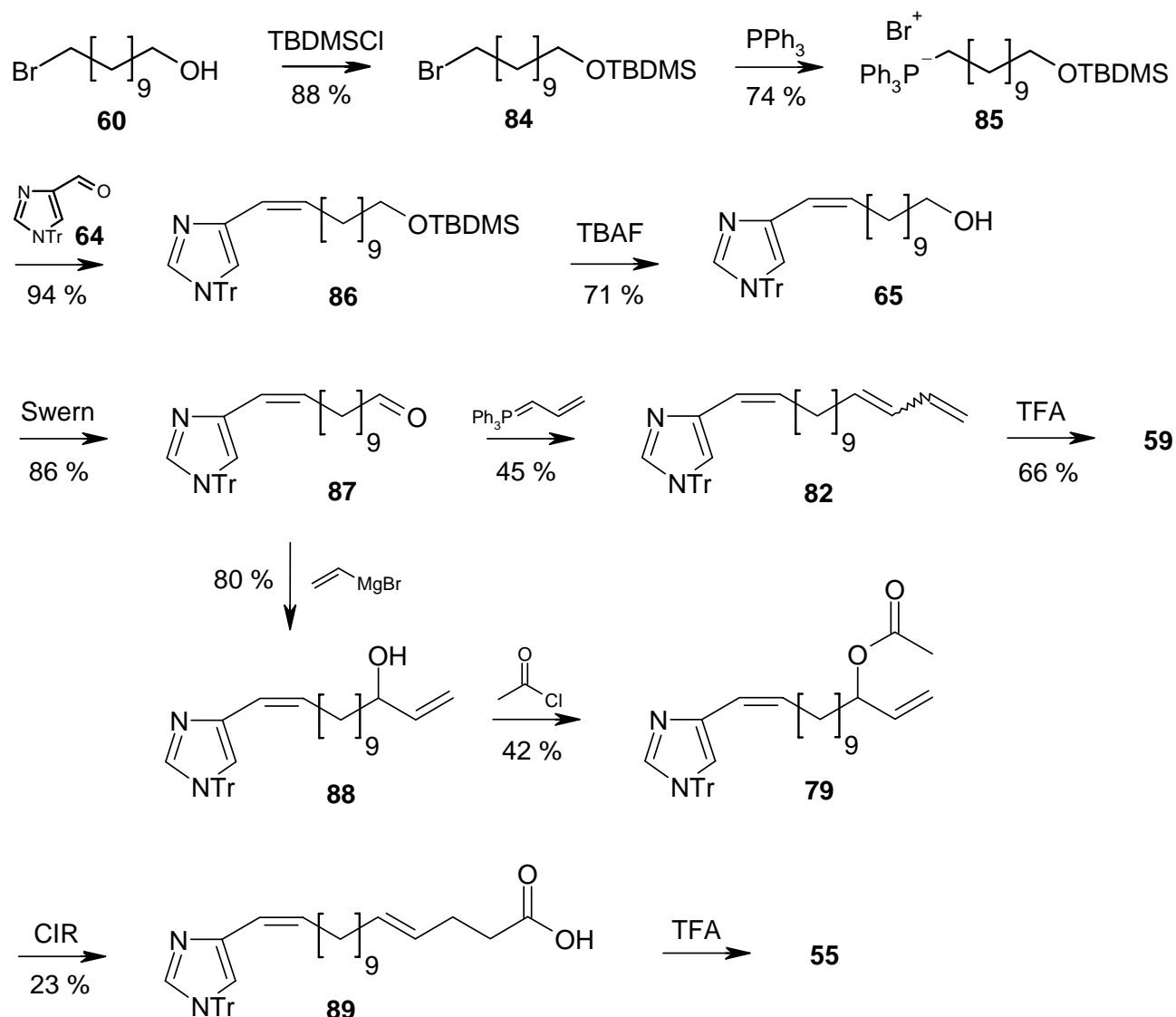
Es zeigte sich jedoch, dass es bei einer hohen Verdünnung in Toluol die Bildung von **83** auf 25 % verringert werden konnte. Die säulenchromatographische Trennung der Verbindungen **81** und **83** blieb auf Grund der nahezu gleichen chemischen und physikalischen Eigenschaften erfolglos. Nach der Wittigreaktion zu 11-Bromo-1,3-tetradecadien (**80**) zeigte sich bei den gaschromatographischen Untersuchungen ein Verhältnis von 1:1 der (*E*) und (*Z*) konfigurierten Produkte. Da an dieser Stelle eine Aufreinigung der Reaktionsprodukte nicht ohne größeren Aufwand betrieben werden konnte und es in der folgenden Reaktion zur beschriebenen Umlagerung kam (**Abbildung 4-13**), wurde diese Syntheseroute als Modell für spätere, am Imidazolsystem durchgeführte Reaktionen, genutzt. In den anschließenden Reaktionsschritten zu den Verbindungen **81**, **82** und **59** wurde somit auf eine Bestimmung der Verhältnisse der *E/Z*-Konfigurationen verzichtet. Es lässt sich aber durch  $^1\text{H-NMR}$  Experimente sagen, dass bei der Wittigreaktion von **81** zu **82** mit NaHMDS als Base hauptsächlich das (*Z*)-Isomer der zum Imidazolring konjugierten Doppelbindung entstanden ist. Nach der anschließenden Entschützung des Imidazolringes durch Trifluoressigsäure (TFA) konnten im Gaschromatogramm die verschiedenen *E/Z*-Isomere, sowie die Umlagerungsprodukte nachgewiesen werden. Die verschiedenen Massenspektren sind in **Abbildung 4-14** gezeigt. Eine genaue Zuordnung der verschiedensten Produkte zu ihren Massenspektren blieb auf Grund der ähnlichen Fragmentierungen aus.



**Abb. 4-14:** Chromatogramm und Massenspektren des Endproduktgemisches aus der Syntheseroute von 11-Bromundecanol (**60**) zu 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**).

Es lässt sich jedoch sagen, dass in den aufgezeichneten Massenspektren das Ion  $m/z = 121$  deutlich zu erkennen ist. Dieses wurde bereits in **Kapitel 4.1** als das signifikante Fragmentation für den konjugierten Imidazolring angenommen und ist ein weiterer Hinweis auf eine mögliche Struktur des Naturstoffes. Das Substanzgemisch wurde der Arbeitsgruppe Müller für biologische Tests zur Verfügung gestellt.

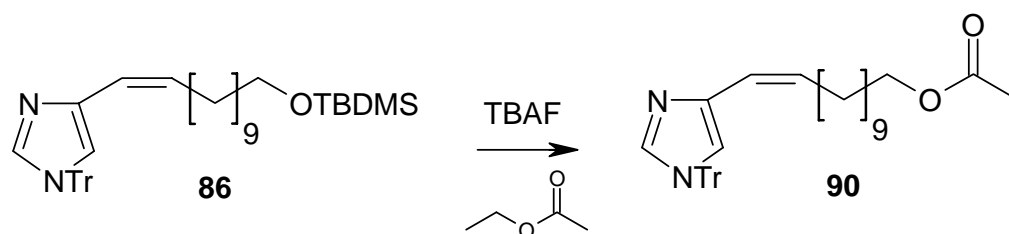
Es musste also ein Weg gefunden werden, bei dem Verbindung **55** dargestellt und von dem aus auch Verbindung **59** ohne Umlagerung des Diensystems erhalten werden kann. Dieses gelang zum Teil unter Verwendung einer Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion von 11-Bromundecanol (**60**). Basierend auf dem Syntheseweg, der in **Abbildung 4-8** bereits ansatzweise gezeigt ist, wurde nun die Wittigreaktion auch hier mit Erfolg durchgeführt (**Abbildung 4-15**).



**Abb. 4-15:** Syntheseroute für die Darstellung von 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**) und 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**) aus 11-Bromundecanol (**60**).

Die Darstellung der Schlüsselkomponente 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-enal (**87**) gelang nach Einstellung aller Reaktionsparameter mit guten Ausbeuten. Zunächst zeigte sich, dass bei der Synthese zum TBDMS geschütztem Wittigsalz **85** eine Temperatur von 100°C nicht überschritten werden darf, da es sonst zu Eliminierungsreaktionen kommen kann. Die anschließende Wittigreaktion mit 1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (**64**) konnte nicht mit *n*-BuLi oder LiHMDS durchgeführt werden. Lediglich die Verwendung von NaHMDS führte zum gewünschten Produkt (**86**). Dabei wurde in den NMR Experimenten eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung nachgewiesen. Es stellte sich heraus, dass bei der Verwendung von einem äquivalent Wittigsalz (**85**) eine Ausbeute von maximal 48 % erreicht werden

konnte. Da das Edukt **64** und das Produkt **86** säulenchromatographisch schlecht voneinander zu trennen waren, wurden zwei äquivalente Wittigsalz (**85**) eingesetzt. Die angegebene Ausbeute bezieht sich dabei auf die Unterschusskomponente **64**. Die Entschützung der Alkoholfunktion von **86** zu 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-en-1-ol (**65**) konnte mit einem Flusssäure-Pyridin-Komplex nicht durchgeführt werden.<sup>[165]</sup> Dabei kam es auch bei kurzen Reaktionszeiten zu der Abspaltung der Tritylschutzgruppe und somit zur Darstellung von 12-(1*H*-Imidazol-4-yl)-dodec-11-en-1-ol, welches für die Folgereaktionen unbrauchbar war. Die Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe mit Hilfe von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) war erfolgreicher.<sup>[166]</sup> Dabei muss darauf geachtet werden, dass das Lösungsmittel Essigsäureethylester aus der säulenchromatographischen Reinigung von **86** vollständig entfernt wird, da es sonst zur Umesterung kommt und somit zur Bildung von 4-(12-Acetyloxy-11-dodecen)-1-trityl-1*H*-imidazol (**90**) (**Abbildung 4-16**).

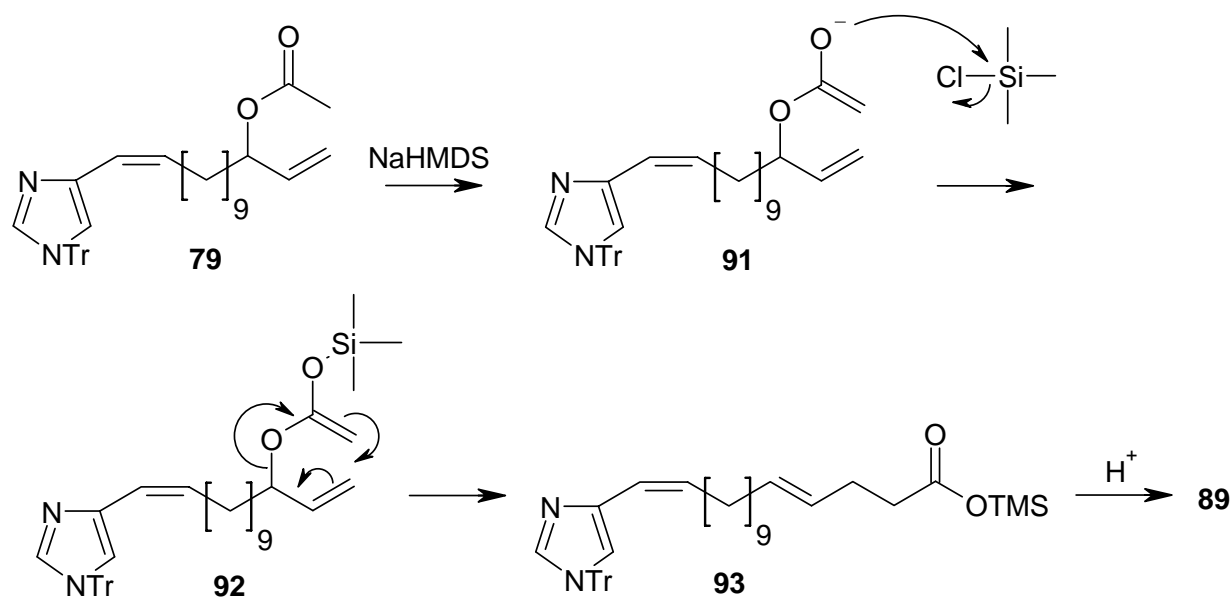


**Abb. 4-16:** Nebenreaktion bei der Darstellung von 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-en-1-ol (**65**).

Die anschließende Swern-Oxidation zu **87** konnte ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden. Wie schon in vorhergegangenen Syntheseschemata diskutiert (**Abbildung 4-12**), führte die Wittigreaktion zu einem Gemisch an (*E*)- und (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung vom Trien **82** (**Abbildung 4-15**). Die Tritylschutzgruppe lies sich unter Verwendung von Trifluoressigsäure entfernen.<sup>[167]</sup> Es wurde noch versucht die Doppelbindungen der Alkylkette mit Hilfe von Thiophenol und AIBN in die (*E*)-Konfiguration zu isomerisieren,<sup>[168]</sup> dies blieb allerdings erfolglos. Es zeigte sich auch, dass Verbindung **59** instabil war und sich nach wenigen Tagen zersetzte.

Bei der weiteren Darstellung von 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**) aus dem Aldehyd **87** wurden die Grignard-Reaktion und die Umsetzung des Alkohols **88** mit Hilfe der Einhorn-Variante nach Standardprotokollen durchgeführt (**Abbildung 4-15**).<sup>[164]</sup> Der Mechanismus der folgenden Claissen-Ireland-Umlagerung (CIR) ist in **Abbildung 4-17** schematisch dargestellt.

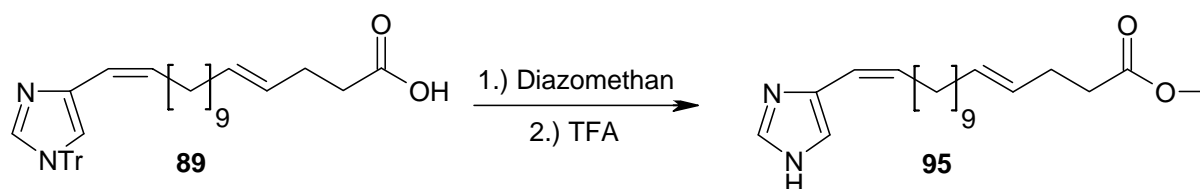




**Abb. 4-17:** Mechanismus der Claissen-Ireland-Umlagerung (CIR).

Die CIR wurde schon häufig erfolgreich durchgeführt.<sup>[169-171]</sup> Dabei deprotoniert zunächst die Base, hier NaHMDS, die Acetatfunktion zum Anion **91**, welches resonanzstabilisiert ist. Dieses Anion wird durch Zugabe von Trimethylsilylchlorid abgefangen und bildet so die Enolform **92**, welche in der Lage ist über einen sechsgliedrigen Übergangszustand umzulagern und die TMS-geschützte Säure **93** zu bilden. Die dabei entstandene Doppelbindung ist (*E*)-konfiguriert. Unter saurer Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit Ammoniumchlorid lässt sich die freie Säure **89** generieren und die Tritylschutzgruppe bleibt erhalten. Bei der Umsetzung von 16-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**89**) mit TFA wurde das Produkt **55** erhalten.

Basierend auf Arbeiten von Iizuka,<sup>[172]</sup> Bruce,<sup>[173]</sup> und Tomko<sup>[174]</sup> wurde auch versucht 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**) als Hydrochlorid zu erhalten. Dabei wurde unter anderem die Claissen-Ireland-Umlagerung von **79** mit HCl statt mit Ammoniumchlorid aufgearbeitet, um auch direkt in einer „one-pot“ Reaktion die Tritylschutzgruppe abzuspalten. Es konnte allerdings kein Hydrochlorid erhalten werden. Auch eine Umsetzung von 16-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**89**) mit HCl führte zu keinem Ergebnis. Weiterhin wurden Derivate synthetisiert, um über die Massenspektren Rückschlüsse auf den Naturstoff ziehen zu können. Daher wurde 16-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**89**) mit Diazomethan zum entsprechenden Säureester umgesetzt und die Tritylschutzgruppe mit TFA entfernt (**Abbildung 4-18**).



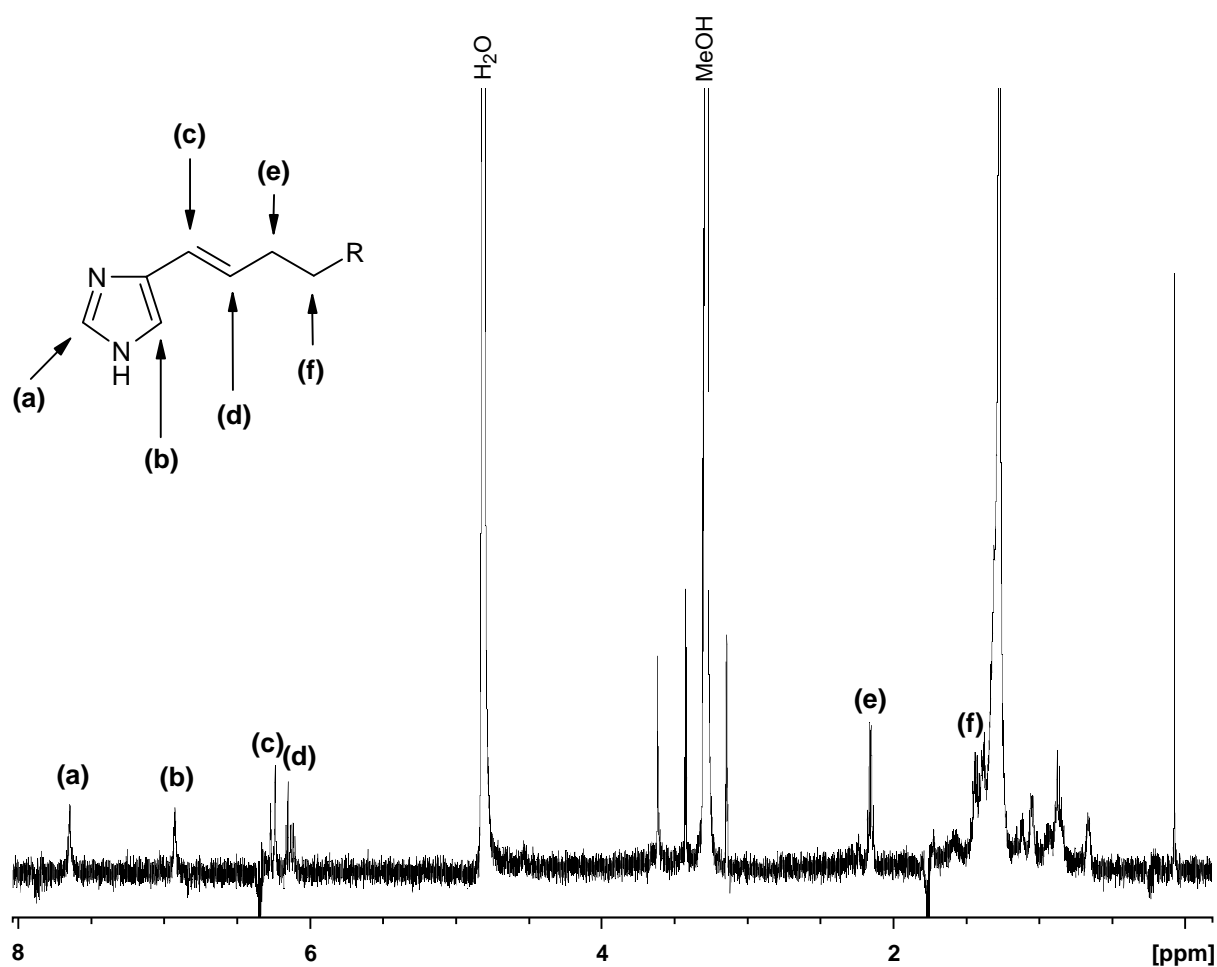
**Abb. 4-18:** Darstellung von 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäuremethylester (**95**).

Das Massenspektrum von 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure-methylester (**95**) wird im folgenden **Kapitel 4.3** diskutiert.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

Während der in **Kapitel 4.2** durchgeführten Synthesen gelang es Daniel Krug von der Arbeitsgruppe Müller in weiteren Untersuchungen UV-Vis und <sup>1</sup>H-NMR Analysen durchzuführen. Diese Analysen waren jedoch auf Grund der geringen Substanzmenge wenig aussagekräftig, lassen aber erkennen, dass der Imidazolring an C-4 den Substituenten trägt. In **Abbildung 4-19** sind die <sup>1</sup>H-NMR Daten und das daraus ermittelte Imidazolsystem dargestellt.

Die Daten, die von Daniel Krug aufgezeichnet wurden und sicher dem Spektrum entnommen werden konnten, sind in der **Tabelle 4-2** wiedergegeben. Daraus ergibt sich, dass die aus den Histidin-Ammonium-Lyase-Experimenten und aus den Massenspektren postulierte Teilstruktur mit dem konjugierten Imidazolring (**Kapitel 4.1**), auch NMR-spektrometrisch nachgewiesen werden kann. Es zeigt sich, dass die Protonen (**a**) – (**f**) gut zu erkennen sind und auch anhand ihrer Kopplungen (**Tabelle 4-2**) als abgebildete Struktureinheit (**Abbildung 4-19**) interpretiert werden können. Die Kopplungen zwischen diesen Fragmenten sind ebenfalls im H,H-COSY-Experiment zu erkennen, welches im **Appendix** wiedergegeben ist.



**Abb. 4-19:** <sup>1</sup>H-NMR vom unbekannten Naturstoff aus *Stigmatella aurantiaca*.

**Tabelle 4-2:** Auszüge der <sup>1</sup>H-NMR Daten des unbekannten Naturstoffes aus *Stigmatella aurantiaca*.

Signal	Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplung [Hz]	Intensität
(a)	7.66	Singulett	-	1 H
(b)	6.94	Singulett	-	1 H
(c)	6.27	Dublett	$J = 16.0$	1 H
(d)	6.15	Dublett von Triplett	$J = 16.0$ ; $J = 6.9$	1 H
(e)	2.17	Quartett	$J = 7.1$	2 H
(f)	1.46	Quintett	$J = 7.0$	2 H

Auffällig ist jedoch, dass es keinerlei Hinweis auf eine weitere Doppelbindung im <sup>1</sup>H-NMR gibt. Damit kann es sich bei den aus den Massenspektren postulierten Strukturen von 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**) und 18-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,17-

diensäure (**56**) nicht um die gesuchten Naturstoffe handeln. Außer dem Fragment (**e**) ist im  $^1\text{H}$ -NMR (**Abbildung 4-19**) auch keine Verschiebung eines Alkylrestes zu erkennen, der durch eine weitere funktionelle Gruppe hervorgerufen werden würde. Ein weiteres Signal bei ca. 3.6 ppm ist zwar zu erkennen, lässt aber vom Integral keinen sinnvollen Schluss zu und weißt auch im H,H-COSY-Experiment keine weiteren Kopplungen auf. Damit scheint es sich um eine Verunreinigung zu handeln. Die meisten Signale sind in dem Alkylbereich zwischen 1.2 ppm und 1.4 ppm verschoben. Hier können auch im H,H-COSY keine Schlüsse über mögliche Kopplungen gezogen werden. Die Signale zwischen 0.5 ppm und 1.2 ppm könnten möglicherweise von einem Cyclopropylrest kommen und dies lässt sich auch aus den H,H-COSY-Experiment herauslesen. Uns lag keine Substanz für Experimente vor, daher konnten die HRMS-Analysen nicht überprüft werden.

Die synthetisierte Verbindung **55** wurde zu weiteren Untersuchungen der Arbeitsgruppe Müller zur Verfügung gestellt. Dabei zeigten sich geringe Unterschiede in den Retentionszeiten an der HPLC und in der Fragmentierung im ESIMS. Auffällig ist auch, dass sich die in **Kapitel 4.2** beschriebenen Verbindungen 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**), 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**) und 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäuremethylester (**95**) nicht mit MSTFA derivatisieren ließen. Dadurch konnten auch keine Rückschlüsse aus dem zu Referenzzwecken synthetisierten Methylester **95** gezogen werden. Weder im sauren (pH 6), noch im neutralen, oder basischen Milieu (pH 8) ließen sich diese Verbindungen mit MSTFA umsetzen.

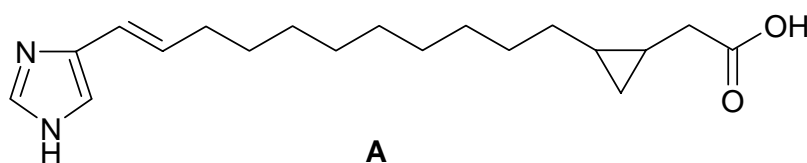
An dieser Stelle lässt sich sagen, dass es sich bei Verbindung **55** nicht um den gesuchten Naturstoff handeln kann. Die unterschiedlichen Daten aus dem Vergleich der massenspektroskopischen Analysen, den Derivatisierungen und den  $^1\text{H}$ -NMR-Experimenten sprechen gegen die postulierten Strukturen von 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**) und 18-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,17-diensäure (**56**).

Auffällig ist auch, dass 16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**55**) allem Anschein nach im Injektorblock des Gaschromatographen zyklisiert. Dabei kommt es möglicherweise zu einer Ringschlussreaktion zwischen der Säurefunktion und dem Imidazolring, unter Abspaltung von Wasser. Ähnliche Verbindungen sind zwar bekannt, jedoch kaum untersucht.<sup>[175]</sup> Daher kann auch aus dem Massenspektrum nicht abgeschätzt werden, an welchem der beiden Stickstoffatome des Imidazols die Reaktion stattfindet. Auch eine Lactonisierung, die durch die Acidität des Imidazolrings hervorgerufen wird, wäre denkbar.

Bei dem möglicherweise in biosynthetischem Zusammenhang mit dem Naturstoff stehenden 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**) konnten bei Fütterungs-experimenten keine

relevanten Resultate erzielt werden. Die Substanz konnte auch nicht in den Extrakten von *Stigmatella aurantiaca* nachgewiesen werden.

Aus den  $^1\text{H}$ -NMR Experimenten sind, wie oben bereits erwähnt, das Fehlen einer zweiten Doppelbindung und das Auftreten einer Cyclopropylfunktion ersichtlich. Dies kann mit den Daten der Massenspektren zu der Struktur **A** (**Abbildung 4-20**) kombiniert werden. Dabei ist die Kohlenstoffkette um eine  $\text{CH}_2$ -Einheit kürzer und die zweite Unsättigung, die aus der Summenformel errechnet wurde, auf die Cyclopropylfunktion zurückzuführen.



**Abb. 4-20:** Strukturvorschlag für den unbekannten Naturstoff.

Das Fehlen von Ionen zwischen  $m/z = 291$  und  $m/z = 331$  im Massenspektrum des Bistrimethylsilylderivates (**Abbildung 4-3**) des Naturstoffes weist darauf hin, dass sich die Cyclopropylgruppe in  $\gamma$ -Position zur Säurefunktion befindet.

Um weitere Aussagen zur Struktur der Naturstoffe treffen zu können, ist es notwendig mehr Substanz zu isolieren und zuverlässigere NMR-Daten aufzuzeichnen. Ein  $^{13}\text{C}$ -NMR Experiment, sowie weitere 2D-Analysen, würden bei der Strukturaufklärung hilfreich sein. Auch die Synthese von Verbindung **A** kann gute Rückschlüsse auf den Naturstoff liefern.

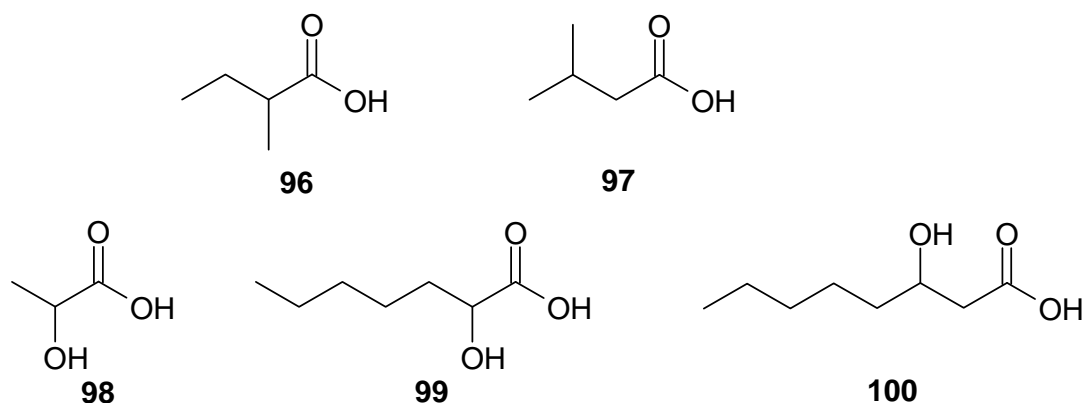
In diesem Kapitel konnte jedoch mit der Wittigreaktion des Tritylgeschützten Imidazolringes (**64**) ein geeigneter Weg für die Einführung des bewiesenen Strukturelementes (**Abbildung 4-19**) gezeigt werden (**Kapitel 4.2**).

## 5 Analyse mariner Bakterienextrakte

### 5.0 Einleitung

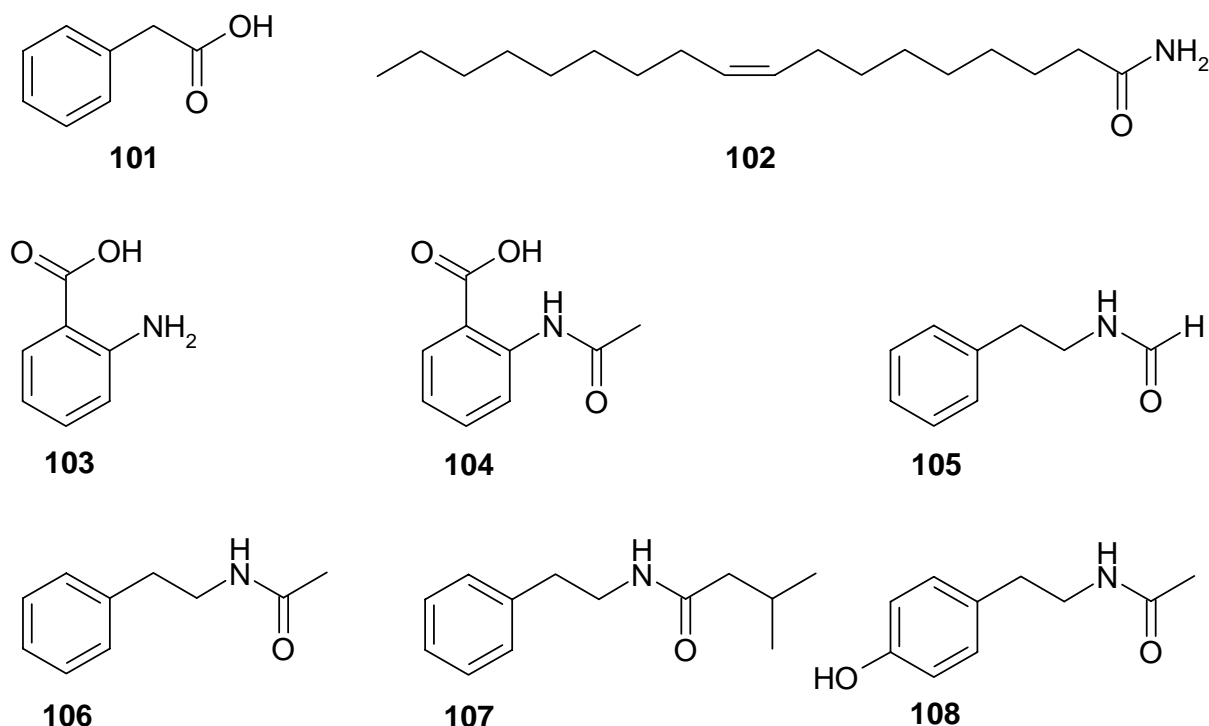
Die analysierten Extrakte dieser Arbeit die in Auszügen in den **Kapiteln 2 bis 5** und im **Appendix (Tabelle A-1)** vorgestellt werden, beinhalten zum Teil mehr als 100 Verbindungen. Hier sollen einige dieser Verbindungsklassen exemplarisch vorgestellt werden.

Die Inhaltsstoffe dieser Extrakte setzen sich größtenteils aus langkettige Fettsäuren zusammen, die von den Bakterien zum Zellaufbau verwendet werden können. Dabei reicht das Spektrum von Dodecan- bis zu Nonadecansäure, teilweise auch mit unterschiedlichen Verzweigungen und Unsatigungen. Neben diesen langkettigen Fettsäuren wurden auch verschiedene Fettsäuren mit niedrigerer molarer Masse (**96, 97**) und auch Hydroxyfettsäuren (**98-100**) identifiziert (**Abbildung 5-1**).



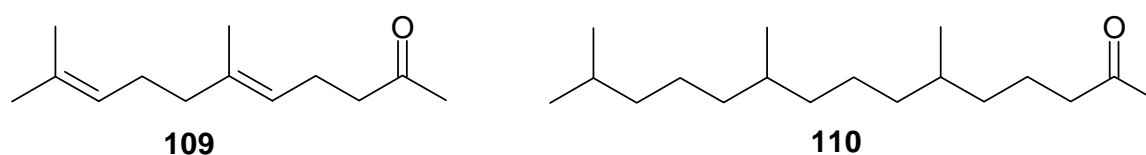
**Abb. 5-1:** Verschiedene Fettsäuren aus bakteriellen Extrakten.

Auch verschiedene aromatische Säuren und Säurederivate treten auf (**Abbildung 5-2**). Neben Phenylelessigsäure (**101**) und 2-Aminobenzoesäure (**103**) konnten unterschiedliche Amide wie *N*-(2-Phenylethyl)-acetamid (**106**) oder *N*-Acetytyramin (**108**) in den Extrakten nachgewiesen werden.



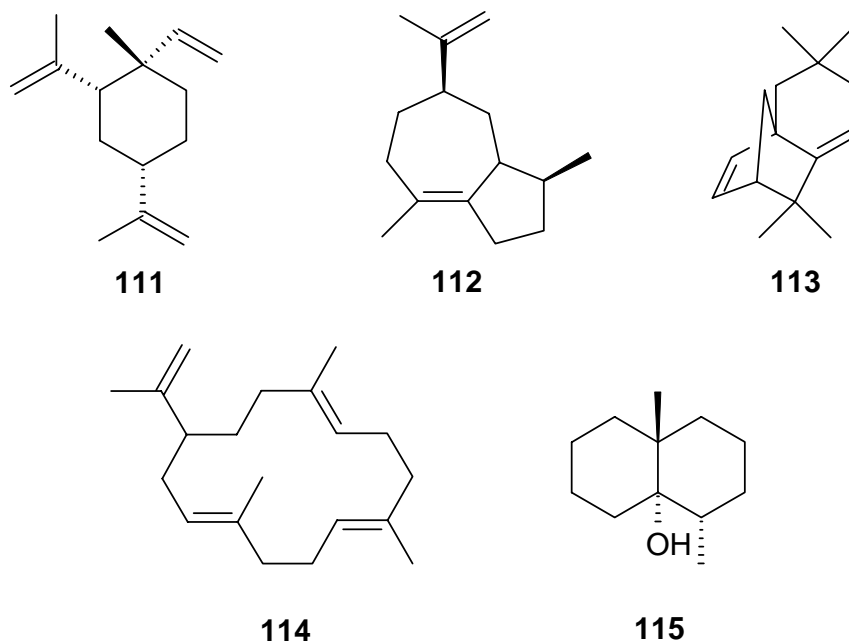
**Abb. 5-2:** Verschiedene aromatische Säuren und Säurederivate aus bakteriellen Extrakten.

Bereits in **Kapitel 2.4.1** ist auf verschiedene Ketone aus den Extrakten von *Cytophaga* sp. eingegangen worden. Auch in anderen marinen Bakterienextrakten wurden Ketone, wie das 6,10-Dimethyl-5,9-undecadien-2-on (**109**) oder 6,10,14-Trimethyl-2-pentadecanon (**110**) nachgewiesen.



**Abb. 5-3:** Verschiedene Ketone aus bakteriellen Extrakten.

Neben den in **Kapitel 3.1.1** erwähnten Sesquiterpenen Germacren-D (**22**),  $\gamma$ -Muurolen (**23**) oder  $\beta$ -Cubeben (**24**) (**Abbildung 3-1**) wurden noch weitere Verbindungen dieser Art gefunden, die in **Abbildung 5-4** dargestellt sind. Dabei handelt es sich unter anderem um  $\beta$ -Elemen (**111**),  $\delta$ -Guaien (**112**), 4,5-Dehydro-isolongifolen (**113**), oder auch Geosmin (**115**). Auch das Diterpen Cembren (**114**), das bisher von Bakterien nicht bekannt war, wurde gefunden.

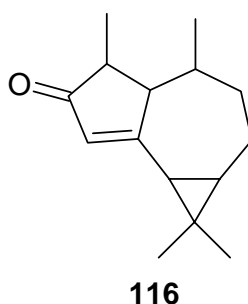


**Abb. 5-4:** Verschiedene Sesquiterpene aus bakteriellen Extrakten.

Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden interessante Verbindungen vorgestellt, die in den bearbeiteten Extrakten nachgewiesen wurden.

### 5.1 Unbekanntes 2,3-Dihydrophenalen aus dem Bakterienextrakt ISBG5A (Streptomyces)

Im dem Bakterienextrakt ISBG5A (Streptomyces) zeigte sich bei der GC/MS Untersuchung, dass neben vielen Fettsäuren auch eine der zwei Hauptkomponenten unbekannt war. Eine der beiden Hauptkomponenten war Cyclocolorenon (**116**).



**Abb. 5-5:** Cyclocolorenon (**116**).

Dieses ist bereits in zahlreichen Extrakten unterschiedlichster Pflanzen wie der immergrünen Magnolie (*Magnolia grandiflora* L.),<sup>[176]</sup> verschiedenster Lebermoosarten wie der *Plagiochila acanthophylla* (subsp. *japonica*),<sup>[177]</sup> der Goldrutenart *Solidago altissima* und sogar bei



Untersuchungen von Hasen gefunden worden.<sup>[178]</sup> Über das Vorkommen in Bakterienarten und die damit verbundene Biosynthese ist recht wenig bekannt.<sup>[179]</sup>

Das Hauptaugenmerk lag hier allerdings auf der zweiten Hauptkomponente (Verbindung **117**). Die massenspektroskopischen Daten ergaben, nach der Derivatisierung mit MSTFA, ein Molekulargewicht von 380 amu (Verbindung **117a**). Eine kleine Menge der Substanz wurde bei der Umsetzung nicht derivatisiert. Sie wies ein Molekölion von  $m/z = 308$  auf. Daraus wurde deutlich, dass nur eine funktionelle Gruppe reagierte und dementsprechend eine TMS Gruppe im Molekül auftritt. Daraufhin wurden HRMS Untersuchungen durchgeführt (**Tabelle 5-1**). Hier ergab sich eine Summenformel von  $C_{19}H_{16}O_4$  für die eigentliche Verbindung (**117**) und  $C_{22}H_{24}O_4Si$  für das MSTFA-Derivat (**117a**) mit je zwölf Doppelbindungsäquivalenten.

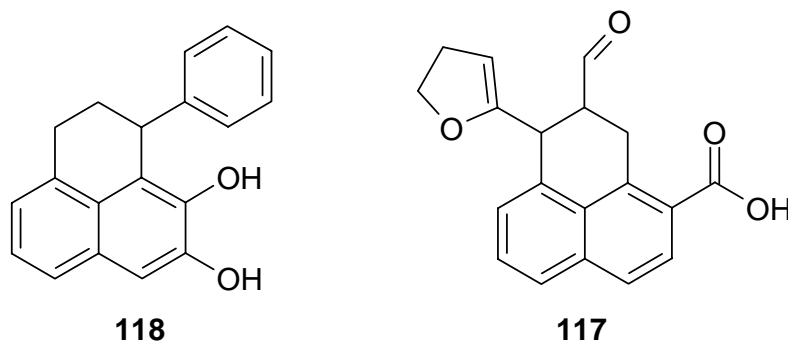
Anhand der Fragmentierungen der underivatisierten Verbindung (**117**) lassen sich gute Rückschlüsse auf seine Struktur ziehen. Die Abspaltung von  $m/z = 308$  zu  $m/z = 279$  von 29 amu, lässt Rückschlüsse auf eine Aldehydfunktion zu, da sich die errechnete Summenformel von  $C_{19}H_{16}O_4^+$  auf  $C_{18}H_{15}O_3^+$  ändert.

**Tabelle 5-1:** Massenspektrometrische Daten der unbekannten Hauptkomponente (**117**) aus dem Extrakt von ISBG5A und des MSTFA-Derivates (**117a**).

Summenformel	$m/z$	Relative Intensitäten	
		<b>117</b>	<b>117a</b>
$C_{22}H_{24}O_4Si^+$	380	-	70
$C_{21}H_{21}O_4Si^+$	365	-	14
$C_{21}H_{23}O_3Si^+$	351	-	38
$C_{21}H_{23}O_2Si^+$	335	-	34
$C_{18}H_{19}O_3Si^+$	311	-	100
$C_{19}H_{16}O_4^+$	308	62	-
$C_{19}H_{15}O_3^+$	291	-	6
$C_{18}H_{15}O_3^+$	279	23	9
$C_{18}H_{15}O_2^+$	263	42	-
$C_{15}H_{11}O_3^+$	239	100	-
$C_{12}H_8O^+$	181	11	-
$C_{13}H_9^+$	165	8	-
$C_{12}H_8^+$	152	11	-
$C_3H_9Si^+$	73	-	17

Bei  $m/z = 263$  wird ein weiteres Sauerstoffatom abgespalten. Dies folgt jedoch nicht aus einer Sekundärabspaltung aus  $C_{18}H_{15}O_3^+$ . Daher muss es sich hierbei wahrscheinlich um die Primärfragmentierung einer Säurefunktion handeln, die abgespalten wird. Dies würde auch die funktionelle Gruppe sein, die bei der Derivatisierung mit MSTFA reagiert und zu der Summenformel  $C_{22}H_{24}O_4Si$  (**117a**) führt. Eine letzte primäre Abspaltung, die aus dem  $m/z = 308$  hervor geht, ist die zu  $m/z = 239$ . Dies beinhaltet das Fragment  $C_4H_5O$  und zwei Doppelbindungsäquivalente. Folglich kann das gesuchte Fragment in diesem Fall ein Dihydrofuran sein. Zieht man diese drei ermittelten Fragmente von der Summenformel ab, so kommt man bei der derivatisierten (**117a**) und der underivatisierten Form (**117**) des Molekül zu der Summenformel  $C_{13}H_9$  mit neun Doppelbindungsäquivalenten. Dies entspricht einem 2,3-Dihydrophenalen als Grundstruktur der gesuchten Verbindung. An dieser Stelle lassen sich aus der Fragmentierung des Moleküls keinerlei Rückschlüsse auf die Positionen der funktionellen Gruppen in diesem Grundgerüst ermitteln. Jeder Strukturvorschlag an dieser Stelle wäre somit rein spekulativ. Eine Verbindung wie **117**, in **Abbildung 5-6** gezeigt, wäre beispielsweise möglich. Von dem gesamten Extrakt waren lediglich wenige Milligramm vorhanden, sodass eine Isolierung der Substanz ausgeschlossen war.

Verbindungen mit einem 2,3-Dihydrophenalen Grundgerüst sind bereits bekannt, wie das Monolaterol (**118**) aus der Pflanze *Monochoria elata*.<sup>[180]</sup>



**Abb. 5-6:** Monolaterol (**118**) aus *Monochoria elata* und ein Vorschlag für die unbekannte Verbindung **117**.

Es wurden auch Verbindungen dieser Art aus unterschiedlichsten Bananengewächsen, unter anderem *Musa textilis*, isoliert und identifiziert.<sup>[181]</sup> Verschiedene Phenalenone aus dem marinen Pilz *Penicillium* sp. sind bereits Objekt ausgedehnter Studien geworden.<sup>[182]</sup> Es konnten bisher keinerlei Hinweise auf ein Vorkommen dieser oder ähnlicher Verbindungen in Bakterien gefunden werden.

## 5.2 Unbekannte Verbindungen aus dem Bakterienextrakt HKI-136L (Actinomyceten)

In dem Extrakt von HKI-136L (Actinomyceten) konnten mehrere Verbindungen nicht zweifelsfrei identifiziert werden. Eine dieser unbekannten Verbindungen (**119**) machte über 46 % des Extraktes aus und lies sich nicht mit MSTFA derivatisieren. Es zeigte sich jedoch, dass die Verbindung instabil war und sich während der Isolation zersetzte. Da dies per Säulenchromatographie geschah, wurde zunächst das leicht acide Kieselgel für diesen Zersetzungsprozess verantwortlich gemacht. Eine Untersuchung des ursprünglichen Extraktes zeigte aber, dass sich auch hier die Hauptkomponente zersetzt hatte und nur noch weniger als 2 % des Extraktes daraus bestand. Dennoch konnten HRMS-Daten aufgezeichnet werden, um nähere Informationen über die Zusammensetzung der unbekannten Verbindung **119** zu erhalten. Es ergaben sich anhand der Präzisionsmasse mehrere mögliche Summenformeln, die auch mit den Fragmentationenpeaks in Übereinstimmung zu bringen waren.  $C_{15}H_{29}N_3O_5$ ,  $C_{16}H_{25}N_7O_5$ ,  $C_{20}H_{29}NO_3$  und  $C_{22}H_{25}N_3$  zeigten dabei eine vertretbare Abweichung von den gemessenen Werten. Das Isotopenmuster zeigte jedoch eine prozentuale Zusammensetzung von  $M^+ = 100$  zu  $M^{+1} = 22.2$  zu  $M^{+2} = 3.1$  was 20 Kohlenstoffatomen entspricht, obwohl die geringste Abweichung von der Präzisionsmasse für die Summenformel  $C_{15}H_{29}N_3O_5$  errechnet wurde. Daher wird im Folgenden auf die Summenformel  $C_{20}H_{29}NO_3$  mit sieben Doppelbindungsäquivalenten eingegangen und die Fragmentierung dieser Verbindung diskutiert.

**Tabelle 5-2:** Massenspektrometrische Daten der unbekannten, instabilen Hauptkomponente **119** im Extrakt von HKI-136L.

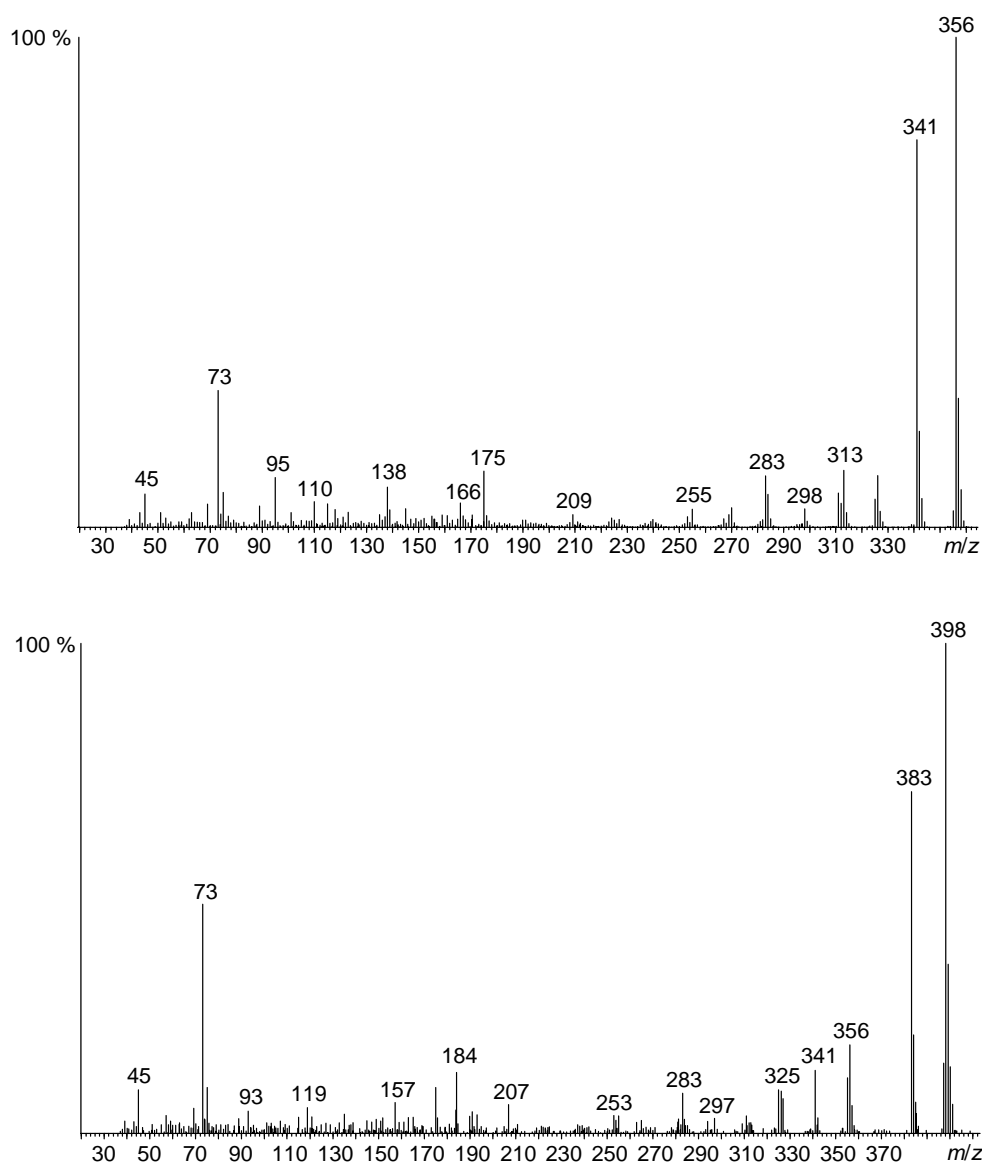
Summenformel	$m/z$	Relative Intensität
$C_{20}H_{29}NO_3^+$	331	97
$C_{18}H_{24}NO_3^+$	302	16
$C_{17}H_{22}NO_3^+$	288	10
$C_{15}H_{20}NO_3^+$	262	1
$C_{13}H_{18}NO_3^+$	236	55
$C_{12}H_{16}NO_3^+$	222	45
$C_{11}H_{14}NO_3^+$	208	85
$C_9H_{13}NO_3^+$	183	65
$C_8H_{10}NO_3^+$	168	31
$C_4H_7NO^+$	85	100

Bei sieben Doppelbindungsäquivalenten und der Tatsache, dass weder Sauerstoff noch Stickstoff in den primären Fragmenten abgespalten wird, spricht für eine heterozyklische Verbindung mit zwei oder drei Ringsystemen.

Verfolgt man die kalkulierten Summenformeln kann man zu dem Schluss kommen, dass eine Kohlenwasserstoffkette nach und nach abgespalten wird, bevor das Ringsystem zerfällt. In dieser Kette ist höchstwahrscheinlich ein konjugiertes Doppelbindungssystem enthalten. Darauf deuten die beiden Fragmentierungen von  $C_2H_2$  hin ( $m/z = 288$  zu  $m/z = 262$  und  $m/z = 262$  zu  $m/z = 236$ ).

Um die genaue Struktur zu ermitteln, wäre es sinnvoll, direkt nach der Fermentation des Bakterienstammes einen Extrakt zu gewinnen, welcher unmittelbar für NMR- und FTIR-Untersuchungen verwendet werden kann. Berücksichtigt man, dass der Extrakt bei der ersten Untersuchung bereits länger existierte und noch 46 % von Verbindung **119** enthielt und etwas später nur noch 2 %, so lässt sich sagen, dass der Extrakt bei einer unverzüglichen NMR-Untersuchungen vermutlich gute Daten über Verbindung **119** liefern könnte.

Zwei der unbekannten Verbindungen (**120** und **121**) in dem Extrakt von HKI136-L wiesen bei ihren MSTFA-Derivaten (**120a** und **121a**) sehr ähnliche Fragmentierungen in den Massenspektren auf (**Abbildung 5-7**). Lediglich die molare Masse unterschied sich um 42 g/mol. Dabei war die Verbindung **120a** mit einer Masse von 356 g/mol wesentlich stärker im Extrakt enthalten als die Verbindung **121a** mit 398 g/mol. Wegen der geringen Substanzmenge von **121a** ließen sich nur HRMS-Daten von Verbindung **120a** aufzeichnen, die in **Tabelle 5-3** den Daten der underivatisierten Verbindung **120** gegenübergestellt sind. Es ist zu sagen, dass die geringe Intensität der Fragmentationenpeaks in der derivatisierten Verbindung **120a** eine Berechnung von dazugehörigen Summenformeln schwierig gemacht hat und somit nur wenige Daten zuverlässig aufgezeichnet wurden.



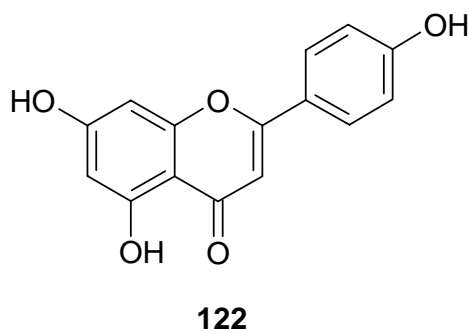
**Abb. 5-7:** Massenspektren der unbekannten Verbindungen **120a** (oben) und **121a** (unten).

Die Summenformeln  $C_{19}H_{20}O_5Si$  (**120a**) und  $C_{16}H_{12}O_5$  (**120**), sowie der Massenunterschied von 72 amu zeigen, dass nur eine funktionelle Gruppe mit MSTFA derivatisiert werden konnte. Die Fragmentierung und die dazugehörigen Summenformeln könnten für ein Flavon sprechen. Dabei zeigt die Fragmentierung von CHO ( $m/z = 284$  zu  $m/z = 255$  in Verbindung **120**) eine Aldehydfunktion als Substituenten bei diesem Ringsystem.

**Tabelle 5-3:** Massenspektrometrische Daten der unbekannten Verbindung **120** und ihres MSTFA-Derivates (**120a**) aus dem Extrakt von HKI-136L.

Summenformel	<i>m/z</i>	Relative Intensitäten	
		<b>120</b>	<b>120a</b>
C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub> Si <sup>+</sup>	356		100
C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>5</sub> Si <sup>+</sup>	341		81
C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> Si <sup>+</sup>	313		12
C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> <sup>+</sup>	284	100	
C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> Si <sup>+</sup>	283		10
C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> <sup>+</sup>	255	11	
C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> <sup>+</sup>	241	4	
C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> <sup>+</sup>	167	18	
C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> <sup>+</sup>	166	24	
C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> <sup>+</sup>	138	18	
C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup>	133	8	
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O <sub>3</sub> <sup>+</sup>	123	9	
C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sup>+</sup>	118	25	
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup>	110	11	
C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> Si <sup>+</sup>	73		31

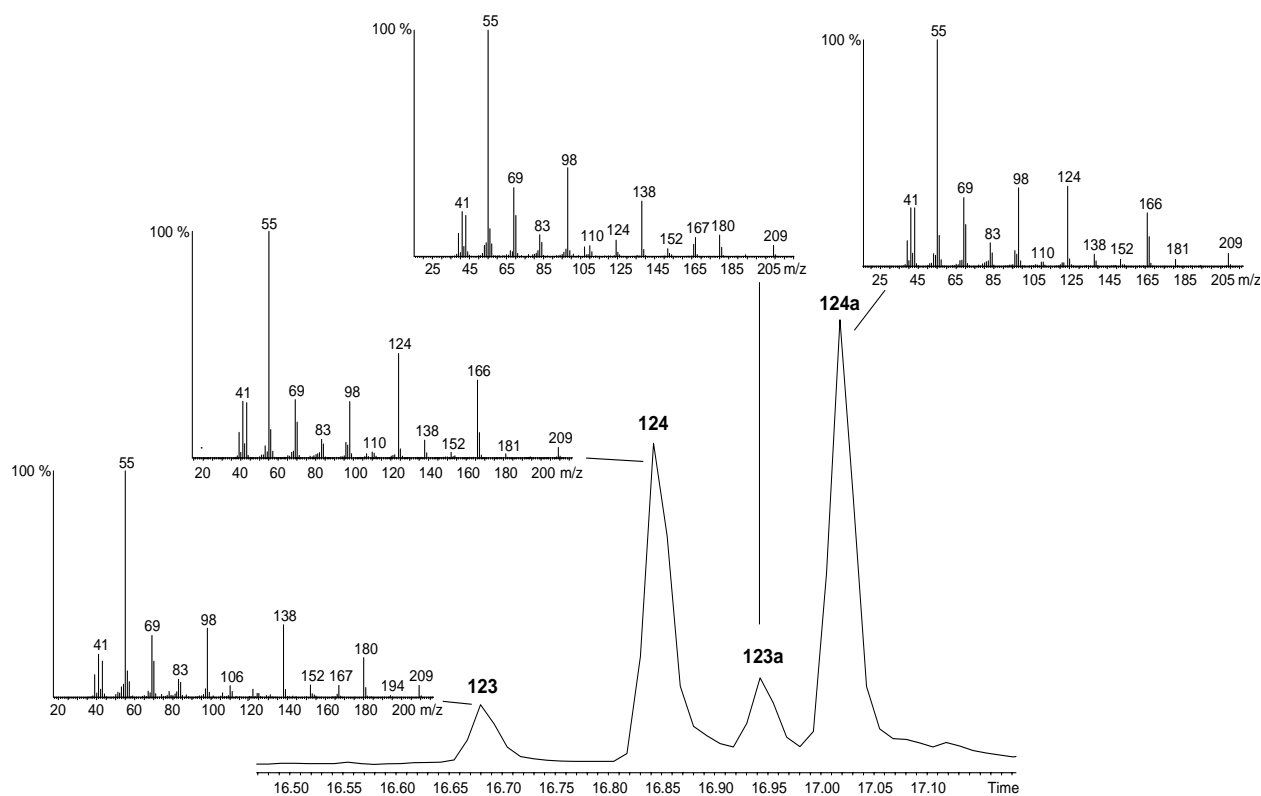
Die Struktur könnte ähnlich der von Apigenin (**122**) sein.

**Abb. 5-8:** Apigenin (**122**).

Gegen eine Apigenin (**122**) ähnliche Struktur würde allerdings das MSTFA-Derivat **120a** sprechen, bei dem dann lediglich eine der drei Hydroxyfunktionen im Apigenin derivatisiert wurde. Hinweise auf eine Verbindung mit zwei oder drei TMS-Gruppen konnten in den Untersuchungen nicht gefunden werden.

### 5.3 Unbekannte Verbindungen aus den Bakterienextrakten AMP3 (*Cytophaga* sp.) und Hel59 (*Marinomonas* sp.)

Die bereits von Dr. Katalin Böröczky in ihrer Dissertation untersuchten Extrakte von AMP3 (*Cytophaga* sp.) und Hel59 (*Marinomonas* sp.) wurden in dieser Arbeit nochmals aufgegriffen.<sup>[110]</sup> In ihnen fanden sich vier unbekannte Verbindungen (**123**, **123a**, **124**, **124a**) mit einer molaren Masse von je 209 g/mol. Je zwei von ihnen wiesen sehr ähnliche Massenspektren auf (**123** und **123a**, sowie **124** und **124a**), was auf isomere Verbindungen hinweist (**Abbildung 5-9**). Die einzelnen Fragmentationenpeaks der Komponenten unterschieden sich lediglich in ihrer Intensität. Deutliche Unterschiede waren nur bei den Fragmentationenpeaks mit  $m/z = 180$ ,  $m/z = 110$  und  $m/z = 106$  zu erkennen.



**Abb. 5-9:** Gaschromatogramm und Massenspektren der unbekannten Naturstoffe **123**, **123a**, **124**, **124a**.

Die Absorptionsbande von  $1804\text{ cm}^{-1}$ , die diese Verbindungen in ihren FTIR-Spektrum zeigten, ließ Rückschlüsse auf die funktionelle Gruppe zu. Eine solche Absorptionsbande tritt bei Verbindungen wie Lactamen, ungesättigten  $\gamma$ -Lactonen oder Maleimiden auf.<sup>[183]</sup> Um vergleichbare Daten zu erhalten, wurden GC-FTIR-Messungen von 6-(5-Methyl-heptyl)-tetrahydro-pyran-2-on und 5-(6-Methyloctyl)-5H-furan-2-on durchgeführt. Erstere

Verbindung zeigte eine signifikante Absorptionsbande bei  $1773\text{ cm}^{-1}$ , was einen deutlichen Unterschied zu den gesuchten Naturstoffen **123**, **123a**, **124** und **124a** darstellt. Das Furanon hingegen wies eine Absorptionsbande von  $1802\text{ cm}^{-1}$  auf, was einen besseren Hinweis auf mögliche Strukturen gibt. Verschiedene Derivatisierungen mit MSFTA, Diazomethan oder auch eine Hydrierung mit Wasserstoff führten zu keinen verwertbaren Ergebnissen. Um nun weitere Informationen zu erhalten, wurden HRMS-Untersuchungen der unbekannten Verbindungen durchgeführt (**Tabelle 5-4**). Leider ließen sich nur Daten der beiden Hauptisomere **124** und **124a** aufzeichnen. Die Unterschusskomponenten **123** und **123a** lieferten nur einen unzureichenden Datensatz.

**Tabelle 5-4:** Massenspektrometrische Daten der unbekannten Verbindungen **124** und **124a** aus dem Bakterienextrakt Hel59.

Summenformel	$m/z$	Relative Intensitäten	
		<b>124</b>	<b>124a</b>
$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2^{+}$	209	8	10
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}^{+}$	181	4	6
$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2^{+}$	166	60	45
$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2^{+}$	152	4	6
$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}^{+}$	138	13	9
$\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_2^{+}$	124	68	53
$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}^{+}$	98	32	48
$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^{+}$	83	12	13
$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^{+}$	69	25	31
$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^{+}$	55	100	100

Aus der Summenformel von  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  ergeben sich vier Doppelbindungsäquivalente in den Verbindungen. Das Fragmentierungsmuster von  $m/z = 209$  bis  $m/z = 124$  gibt einen Hinweis auf eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette. Dabei werden zunächst 43 amu abgespalten und führen zu dem Fragmentation  $m/z = 166$  mit einer Summenformel von  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$ . Eine so deutliche Abspaltung von  $\text{C}_3\text{H}_7$  ohne ein Doppelbindungsäquivalent spricht für den Verlust eines Isopropylrestes. Das nächste Fragment in dieser Reihe wiegt 14 amu weniger. In der Summenformel von  $m/z = 152$  liegt der Verlust einer Methyleneinheit nahe, welches zu dieser Kette gehört. Zwar legt das folgende Fragmentation mit  $m/z = 138$  den Verlust einer weiteren Methyleneinheit nahe, jedoch passt die Summenformel von  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$  nicht dazu. Die



Summenformel von  $C_6H_6NO_2$  bei  $m/z = 124$  spricht ausgehend von  $m/z = 152$  für die Abspaltung von  $C_2H_4$  in dieser Reihe. Damit lässt sich die Kohlenwasserstoffkette 2,4-Dimethylbutyl zusammensetzen, die an ein Fragment gebunden ist, dass sich aus der Summenformel  $C_6H_6NO_2$  zusammensetzt und vier Doppelbindungsäquivalente besitzt. Es ist aber davon auszugehen, dass es sich bei diesem Fragment nicht ausschließlich um ein reines Ringsystem handelt, sondern noch weitere Substituenten an diesem hängen. Die 2,4-Dimethylbutyleinheit könnte also direkt an ein Ringsystem oder auch an ein Stickstoff- oder Carbonylfragment gebunden sein, das an dem Ringsystem hängt. Dabei müsste bei einer Bindung zu einem Stickstoff dieser schon Teil des Ringes sein oder noch eine weitere Kette tragen, da im FTIR keinerlei Hinweis auf primäre oder sekundäre Amine oder auf Hydroxygruppen gefunden worden sind.

Da aus diesen Daten noch keine Struktur ermittelt werden konnte, sollten die Verbindungen per Säulenchromatographie isoliert werden. Dabei wurden die Substanzen in den polaren Fraktionen einer Säule mit Lösungsmittelgradient gefunden. Auffällig war dabei, dass sich die Verbindungen allem Anschein nach im Injektionsblock des Gaschromatographen abzusetzen schienen. Trotz der relativ geringen molaren Masse und der daraus resultierenden, frühen Retentionszeiten, wurden die Substanzen auch in anschließenden Analysen gefunden, die absolut nichts mit diesem Projekt zu tun hatten. Für diese Analysen wurden auch unterschiedliche Gefäße und Injektionsspritzen verwendet, sodass diese als Fehlerquellen ausgeschlossen werden können. Trotz mehrerer säulenchromatographischer Aufreinigungen konnten die Verbindungen laut GC nur bis auf 20 % angereichert werden. Berücksichtigt man jedoch, dass sich ein Teil im Injektionsblock abgesetzt hat, so war es womöglich ein noch höherer prozentualer Anteil.

Um eine höhere Reinheit zu erlangen, wurden Teile der gesammelten Probe mit HPLC aufgereinigt. Bei einem Lösungsmittelgemisch von 50 Teilen Acetonitril, 40 Teilen Aceton und zehn Teilen Wasser, konnte am UV/Vis-Detektor eine ausreichende Trennung beobachtet werden. Die einzelnen Fraktionen wurden gesammelt und die Lösungsmittel entfernt. In den einzelnen Fraktionen fanden sich nur sehr geringe Spuren der Verbindungen. Dies könnte an den harschen Bedingungen liegen, die zur Entfernung der Lösungsmittel notwendig waren. Die geringe molare Masse der Verbindungen könnte dazu geführt haben, dass sie ebenfalls entfernt wurden. Die Verwendung eines Lösungsmittelgemisches, mit geringerem Siedepunkt blieb ohne gutes Trennungsergebnis.

Somit wurde die auf 20 % angereicherte Fraktion für NMR-Untersuchungen verwendet. Da die Probe nicht in  $CDCl_3$  löslich war, wurde  $MeOD_4$  als Lösungsmittel genutzt. Hierbei fiel

allerdings innerhalb kürzester Zeit ein Feststoff aus. Die aufgezeichneten  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ - NMR-Daten wiesen nur breite, überlagerte Signale auf, die nicht zu sinnvollen Ergebnissen führten. Eine erneute GC/MS Analyse zeigte, dass Teile der Verbindungen **123**, **123a**, **124** und **124a** abgebaut wurden und sich neu gebildet hatten. Vier Verbindungen (**125**, **125a**, **126**, **126a**) mit einer molaren Masse von 134 g/mol wurden per CI/MS Untersuchung ermittelt. Ihre Intensität im GC war analog zu den gesuchten Naturstoffen. Von diesen Abbauprodukten wurden ebenfalls HRMS-Daten aufgezeichnet (**Tabelle 5-5**). Auch hier konnten keine brauchbaren Daten der beiden Unterschuskomponenten ermittelt werden.

**Tabelle 5-5:** Massenspektrometrische Daten der Abspaltungsprodukte **126** und **126a** der unbekannten Verbindungen **124** und **124a** aus Hel73.

Summenformel	$m/z$	Relative Intensitäten	
		<b>126</b>	<b>126a</b>
---	134	< 1	< 1
$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2^+$	89	50	52
$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}^+$	72	23	22
$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^+$	71	45	47
---	57	14	13
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$	45	22	22
$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$	43	100	100

Die Fragmentierungen weisen auf einen Ester von 2-Methylpropansäure hin. Dabei müsste das Fragmentation von  $m/z = 43$  allerdings eine Summenformel von  $\text{C}_3\text{H}_7$  haben und nicht  $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ . Dies stimmt mit der ermittelten Präzisionsmasse nicht überein. Eine breite Absorptionsbande im FTIR von  $3603\text{ cm}^{-1}$  lässt jedoch auf eine Hydroxyfunktion schließen. Wegen der geringen Probenmenge war eine Trennung und erneute Untersuchung per NMR nicht möglich. Die Abbildungen der Massenspektren finden sich im **Appendix**.

An dieser Stelle können die aufgezeichneten Ergebnisse der unbekannten Verbindungen **123**, **123a**, **124**, **124a** und der Abspaltungsprodukte **125**, **125a**, **126**, **126a** zu keinem sinnvollen Ergebnis kombiniert werden. Um weitere Lösungsmittel für NMR-Untersuchungen zu testen, war nicht genügend Substanz vorhanden. Eine erneute Aufzucht des Bakterienstammes und Untersuchungen der Extrakte von Hel59 wies keine der gesuchten Verbindungen auf.

#### 5.4 Unbekannte Verbindungen aus dem Bakterienstamm HKI-1352 (Actinomyceten)

Eine der vielen unbekannten Verbindungen im Extrakt HKI-1352 (Actinomyceten) war die in **Abschnitt 5.2** bereits besprochene, instabile Verbindung **119**. Daher wird hier nicht weiter auf diese eingegangen.

Dieses Extrakt enthielt aber noch weitere interessante Verbindungen. Zwei dieser Substanzen (**127**, **128**) waren in ihren Massenspektren sehr ähnlich und dadurch derselben Verbindungsklasse zuzuordnen. Die Massenspektren ihrer MSTFA-Derivate (**127a** und **128a** für die einfach TMS silylierten-, sowie **127b** und **128b** für die zweifach TMS-silylierten Verbindungen) finden sich im **Appendix**. Die durch ein starkes Grundrauschen beeinträchtigte Messung von hochauflösenden Massenspektren, machte es schwierig, eindeutige Summenformeln zu errechnen. In **Tabelle 5-6** sind die brauchbaren Daten der einfach silylierten Verbindung **127a** aufgelistet.

**Tabelle 5-6:** Massenspektrometrische Daten der einfach TMS-silylierten Verbindung **127a** aus dem Extrakt von HKI-1352.

Summenformel	$m/z$	Relative Intensität
$C_{23}H_{45}N_3O_7Si^+$	503	4
$C_{22}H_{42}N_3O_7Si^+$	488	3
$C_{21}H_{41}N_3O_6Si^+$	459	3
$C_{20}H_{39}O_6Si^+$	403	8
$C_{18}H_{37}N_3O_5Si^+$		
$C_{20}H_{37}NO_7^+$		
$C_{16}H_{32}NO_4Si^+$	330	22
$C_{17}H_{30}O_6^+$		
$C_{16}H_{30}N_2O_5^+$		
$C_{16}H_{32}NO_4Si^+$		
$C_9H_{22}NO_4Si^+$	236	10
$C_6H_{15}OSi^+$	131	100
$C_4H_{13}N_3Si^+$		
$C_6H_{13}NO_2^+$		
$C_3H_9Si^+$	73	86

Für das Molekölion bei **127a** ( $m/z = 503$ ) und bei **127b** ( $m/z = 575$ ) kamen mehrere Summenformeln in betracht, da es zunächst noch unklar war, innerhalb welcher

Elementarzusammensetzung zu suchen war. Nach Abgleich der in Frage kommenden Zusammensetzung wurde deutlich, dass es sich bei Substanz **127** um eine Verbindung mit der Summenformel  $C_{20}H_{37}N_3O_7$  und vier Doppelbindungsäquivalenten handeln musste. Nur die Summenformeln  $C_{23}H_{45}N_3O_7Si$  (**127a**) und  $C_{26}H_{53}N_3O_7Si_2$  (**127b**) konnten mit all diesen Verbindungen in Übereinstimmung gebracht werden.

Anhand der Größe und Komplexität der Verbindung **127a**, zusammen mit den ungenauen Daten, ergeben sich für die Fragmentationenpeaks folglich mehrere mögliche, sinnvolle Zusammensetzungen. Da die HRMS-Daten für **127b** noch ungenauer waren, lies sich keine der Summenformeln von  $m/z = 403$ ,  $m/z = 330$  oder  $m/z = 131$  bei Verbindung **127a** ausschließen. Ferner handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine heterozyklische Verbindung. Setzt man bei ähnlichen Massenspektren ein übereinstimmendes Grundgerüst voraus und extrapoliert man die hier aufgezeichneten Daten auf Verbindung **128**, so kommt man bei einem Massenunterschied von 28 amu auf eine Summenformel von  $C_{22}H_{41}N_3O_7$ . Folglich hätte dann **128a** die Summenformel  $C_{25}H_{49}N_3O_7Si$  und **128b**  $C_{28}H_{57}N_3O_7Si_2$ .

Eine weitere unbekannte Verbindung (**129**) aus dem Extrakt HKI-1352 lies sich nicht mit MSTFA derivatisieren. Auch hier kam es auf Grund der komplexen Struktur, in Kombination mit der geringen Substanzmenge, zu Schwierigkeiten bei der Aufnahme von HRMS-Daten. Bei verschiedenen Fragmentationenpeaks wurden folglich mehrere mögliche Summenformeln ermittelt, die mit den Abspaltungen im Molekül in Übereinstimmung gebracht werden können. Anhand des Isotopenmusters und zweier Datensätze aus dem derivatisierten und underivatisierten Extrakt konnte die Auswahl eingeschränkt werden. Dabei ist davon auszugehen, dass Verbindung **129** die Summenformel  $C_{30}H_{34}N_4O_2$  mit 16 Doppelbindungsäquivalenten besitzt. Bei einer solch hohen Anzahl von Unsättigungen in dieser Verbindung kann davon ausgegangen werden, dass mehrere aromatische Ringe im Grundgerüst vorhanden sind. Die ermittelten Summenformeln sind in **Tabelle 5-7** aufgeführt. Anhand der relativ deutlichen Primärfragmentierung, bei der 82 amu abgespalten werden ( $m/z = 498$  zu  $m/z = 416$ ), können Rückschlüsse auf dieses Fragment gezogen werden. Das Abspaltungsprodukt hat die Summenformel  $C_4H_4NO$  mit drei Doppelbindungsäquivalenten, welche auch als Summenformel für den Fragmentationenpeak  $m/z = 82$  ermittelt wurde. Es könnte sich dabei um eine Art Dihydrooxazin handeln.

**Tabelle 5-7:** Massenspektrometrische Daten der unbekannten Verbindung **129** aus dem Extrakt von HKI-1352.

Summenformel	$m/z$	Relative Intensität
$C_{30}H_{34}N_4O_3^+$	498	13
$C_{26}H_{30}N_3O_2^+$	416	19
$C_{26}H_{32}N_2O^+$	388	22
$C_{27}H_{25}N^+$	363	29
$C_{26}H_{23}N_2^+$		
$C_{22}H_{25}N_3O_2^+$		
$C_{18}H_{26}N_4O_2^+$	330	3
$C_{17}H_{18}N_2^+$	250	27
$C_{12}H_{18}N_4O_2^+$		
$C_{15}H_{14}N_2^+$	232	12
$C_{16}H_{14}O^+$		
$C_{10}H_{14}N_4O_2^+$		
$C_{11}H_{16}N_4^+$	204	100
$C_{13}H_{18}NO^+$		
$C_8H_{10}NO^+$	136	46
$C_9H_{13}^+$	121	30
$C_7H_9O^+$	109	66
$C_4H_6N_3^+$	96	35
$C_6H_8O^+$		
$C_4H_4NO^+$	82	70

Weitere Aussagen können an dieser Stelle nicht gemacht werden. Die auftretenden Verbindungsklassen in HKI-1352 können unter Umständen bei weiteren Untersuchungen aufgeklärt werden. Dazu müsste der Bakterienstamm erneut fermentiert und untersucht werden.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden mehr als 100 Extrakte meist mariner Bakterienstämme wie *Cytophaga* sp., *Brevibacter linens*, *Actinomyceten*, *Streptomyceten*, aber auch terrestrischer Bakterienstämme wie *Stigmatella aurantiaca* gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht. Auszüge dieser Untersuchungen finden sich in den **Kapiteln 2 bis 5**, sowie im **Appendix**.

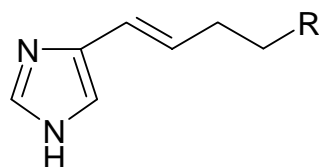
In diesen Proben, die aus den unterschiedlichsten Verbindungsklassen zusammengesetzt waren, konnten mehr als 250 Verbindungen identifiziert werden (**Appendix Tabelle A-1**). Neben den bekannten, wurden auch viele unbekannte Verbindungen gefunden.

In *Cytophaga* sp. konnten die Verbindungen 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (**1**), 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**), 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**3**), 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**), 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**), 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**), 5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian (**7**) und 2-Methyl-1,2-Propandithiol (**8**) als Naturstoffe identifiziert und die Konformationen der Verbindungen **2-6** bestimmt werden. Darüber hinaus wurden Hinweise auf die Biosynthese zwischen dem Dithiolan **8** und den Verbindungen **1-7** erhalten.<sup>[89]</sup>

Aus den Extrakten von *Brevibacter linens* konnten zahlreiche methylverzweigte, ungesättigte Kohlenwasserstoffe identifiziert werden, deren Biosynthese mit der Verfütterung von 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (**32**) aufgeklärt werden konnte. Dabei wurden Beweise für eine Kopf-Kopf-Verknüpfung zweier Fettsäuren ähnlich einer Claisen-Kondensation nach Albro erhalten,<sup>[112-119]</sup> und die (Z)-Konfiguration der Doppelbindungen der Kohlenwasserstoffe ermittelt.

Die Aufklärung des Biosyntheseweges ähnlicher Verbindungen in den Extrakten des Insekts *Thermobia domestica* misslang. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Acetate Octadecylacetat (**35**), Icosylacetat (**37**), Docosylacetat (**38**), Tetracosylacetat (**39**), Hexacosylacetat (**41**) und (Z)-11-Icosenylacetat (**36**), eine Rolle bei der intergeschlechtlichen Kommunikation und beim Paarungsverhalten spielen.<sup>[144]</sup>

In dem terrestrischen Myxobakterium *Stigmatella aurantiaca* wurden Imidazolderivate nachgewiesen, deren genaue Struktur in dieser Arbeit nicht ermittelt werden konnte. Es konnte jedoch eine Teilstruktur des Naturstoffes bewiesen werden (**Abbildung 6-1**).



**Abb. 6-1:** Nachgewiesene Teilstruktur des unbekannten Naturstoffes aus *Stigmatella aurantiaca*.

Obwohl die genaue Struktur nicht synthetisiert werden konnte, wurde in dieser Arbeit ein Weg zur Einführung der abgebildeten Teilstruktur gezeigt, mit dem auch weitere Verbindungen dieser Art synthetisiert werden können. Die Wittigreaktion mit Hilfe des Tritylgeschützten Imidazols 1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (**64**) nach Griffith und DiPietro<sup>[160]</sup> konnte erfolgreich angewendet und unterschiedlichste Verbindungsklassen, wie 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**), 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-en-1-ol (**65**), 12-(1-Trityl-1*H*-Imidazol-4-yl)-dodec-11-enal (**87**) oder auch 16-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**89**), konnten dargestellt werden.

Im letzten Abschnitt der Arbeit wurden interessante, noch unbekannte Verbindungen vorgestellt, die weitere analytische Arbeit ermöglichen. Dabei konnten unter anderem verschiedene Strukturdaten wie das 2,3-Dihydrophenalen Grundgerüst der unbekannten Verbindung **97** aus *Streptomyces* ermittelt werden oder auch verschiedene Datensätze aufgezeichnet werden, wie bei den Verbindungen **103**, **103a** sowie **104** und **104a** aus *Cytophaga* sp. und *Marinomonas* sp., die möglicherweise lactonartige Strukturelemente besitzen.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Informationen

#### Chemikalien und Arbeiten unter Inertbedingungen

Alle verwendeten Chemikalien stammen von den Firmen Aldrich, Fluka, Acros, Larodan, Deutero oder Merck. Falls nicht anders erwähnt, wurden sie ohne weitere Aufbereitung eingesetzt. Die Synthesen, bei denen hydrolyse- oder sauerstoffempfindliche Substanzen eingesetzt wurden, wurden unter trockener Stickstoffatmosphäre in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt. Die dabei eingesetzten Lösungsmittel wurden nach den Standardmethoden absolutiert.<sup>[184]</sup> Die Behandlung der Naturproben erfolgte ausschließlich mit Lösungsmitteln in p.A. Qualität.

#### Dünnschicht- und Säulenchromatographie

Alle dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit Kieselgelfolie Polygram<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch eine Oxidation in einer 8 %igen Molybdätophosphorsäurelösung in Ethanol und anschließender Wärmebehandlung oder in einer Mischung aus 5 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat und 5 ml 1 M NaOH-Lösung in 300 ml Wasser.

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Hilfe von Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60, Korngröße: 0.069 – 0.200 mm, Mesh 70 - 230 ASTM) durchgeführt. Alle Trennungen erfolgten als Flashchromatographie. Die entsprechenden Laufmittel und R<sub>F</sub>-Werte sind den jeweiligen Substanzen zu entnehmen, außer es wurde eine Trennung mittels Polaritätsgradienten durchgeführt.

#### Analytische Geräte

Falls nicht anders angegeben, wurden die <sup>13</sup>C-NMR Spektren und die <sup>1</sup>H-NMR Spektren alle in Chloroform-d gegen Tetramethylsilan als internen Standard gemessen und folgende Geräte und Frequenzen verwendet:

<sup>1</sup> H-NMR	Bruker AM-400	400 MHz
<sup>13</sup> C-NMR	Bruker AM-400	100 MHz

Die Spinmultiplizität der <sup>13</sup>C-Signale wurden mit der DEPT-Messung in einem Pulswinkel von 135° bestimmt. Die Daten wurden mit Hilfe simulierter <sup>13</sup>C-Spektren ausgewertet, die mit Chem. Windows 6.0 von Bio-Rad Laboratories erstellt wurden.



Alle GC/MS Spektren wurden mit einem HP 6890 Gaschromatographen der Firma Hewlett/Packard, gekoppelt mit einem MSD 5973, aufgenommen. In diesem ist zur Trennung eine 25 m lange BPX-5 Säule mit einem Innendurchmesser von 0.22 mm enthalten. Das Gerät arbeitete mit einer Beschleunigungsspannung von 70 eV und als Trägergas wurde Helium verwendet. Falls nicht anders angegeben startete das Heizprogramm bei 50°C, blieb 5 min. isotherm und heizte mit 10°/min. auf 320°C. Alle Spektren wurden mit Hilfe der Programme Enhanced ChemStation (V.B.01.00) und MassLib ausgewertet.

Die GC/HRMS-Messungen wurden auf dem GC-Mate II System von Jeol durchgeführt. Zur Auswertung der Daten wurde das Programm Xcalibur 1.2 von Thermo Finnigan verwendet.

Für die GC/IR-Untersuchungen wurde eine Kombination aus einem HP 6890 Series Gaschromatographen und einem HP 5965A Infrarotdetektor der Firma Hewlett Packard verwendet. Auch hier wurde eine HP5 (30m, 0.32 mm i.D., 0.25 µm Filmdicke) Säule mit Helium als Trägergas genutzt und eine konstante Flussrate von 2 ml/min. verwendet. Das Heizprogramm entspricht dem der GC/MS-Untersuchungen mit einer Maximaltemperatur von 270°C. Die Messdaten wurden mit dem Programm GRAMS/32 (Version 4.14) von Galactic Industries Corporation ausgewertet.

Die IR-Daten wurden mit einem Bruker Tensor 27 aufgenommen, unter Verwendung der Diamond-ATR-Technik.

Die Elementaranalysen wurden auf einem Elementar VarioMicro-Gerät mit He als Trägergas aufgenommen.

## **7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften**

### **7.2.1 Darstellung von Wittigsalzen**

Das Alkylhalogenid (1 bis 1.2 äq.) wird zusammen mit Triphenylphosphin (1 äq.) in abs. Toluol gelöst und bei Temperaturen von 90°C bis 150°C unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wird mittels DC-Kontrolle überprüft. Die Reaktionszeiten variieren zwischen 8 Stunden und 5 Tagen. Anschließend wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es folgt eine säulenchromatographische Reinigung.<sup>[164]</sup>

### 7.2.2 Wittigreaktion

Bei  $-76^{\circ}\text{C}$  werden 2 äq. Wittigsalz in abs. THF vorgelegt und langsam 2 äq. Base zugetropft. Dieses Gemisch wird 45 min. gerührt und anschließend 1 äq. Carbonylkomponente, gelöst in abs. THF, zugetropft. Die Lösung wird nun über Nacht gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird Wasser hinzu gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert und die organische Phase im Anschluss über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Lösungsmittel werden bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.<sup>[164]</sup>

### 7.2.3 Oxidation nach Swern

In einem Rundkolben wird Oxalylchlorid (1.1 äq.) in abs. Dichlormethan vorgelegt, auf  $-50^{\circ}\text{C}$  gekühlt und DMSO (1.2 äq.) langsam dazugetropt. Diese Lösung wird 15 min. gerührt und der zu oxidierende Alkohol (1 äq.) in einem Zeitraum von 5 min. zugetropft. Nach weiteren 45 min. rühren wird Triethylamin (5 äq.) hinzu gegeben und nach 10 min. rühren wird das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Wasser, werden die Phasen getrennt und die wässrige mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Es folgt eine säulenchromatographische Reinigung.<sup>[164]</sup>

### 7.2.4 Grignard-Reaktion

In abs. THF wird 1 äq. Grignard-Reagenz vorgelegt und langsam 1 äq. der Carbonylkomponente, gelöst in abs. THF, zugetropft. Das Gemisch wird 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschließend mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird im Anschluss über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.<sup>[164]</sup>

### 7.2.5 Veresterung von Alkoholen mit Säurechloriden (Einhornvariante)

In einem möglichst kleinen Kolben wird der umzusetzende Alkohol (1 äq.) in abs. Dichlormethan vorgelegt (1 ml / 100 mg Substanz). Dazu werden 1 äq. Pyridin und 1 äq. Säurechlorid gegeben. Diese Lösung wird nun über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird hydrolysiert und mit konz. HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das

Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung.<sup>[164]</sup>

### 7.3 Derivatisierungen der Naturproben

#### Mit DMDS

Zu ca. 1 mg der zu derivatisierenden Probe (in 100 µl CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) kommen I<sub>2</sub> (10 µl, 5 % in Diethylether) und DMDS (100 µl). Dieses Gemisch wird über Nacht bei 60 °C im Heizblock erwärmt und anschließend wird eine gesättigte Lösung Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hinzu gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mehrmals mit je 100 µl Pentan extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im N<sub>2</sub>-Strom entfernt.<sup>[143]</sup>

#### Mit MSTFA

Zu ca. 1 mg der zu derivatisierenden Probe (in 50 µl CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) kommen 20-30 Tropfen MSTFA. Diese Lösung wird bei ca. 60 °C im Heizblock eine Stunde erwärmt und anschließend das Lösungsmittel und das überschüssige MSTFA im N<sub>2</sub>-Strom entfernt.<sup>[185]</sup>

#### Mit Diazomethan

Zu ca. 1 mg der zu derivatisierenden Probe werden 200 µl einer Diazomethanlösung in Dichlormethan gegeben. Dieses Gemisch wird 30 min. bei Raumtemperatur stehen gelassen und das Lösungsmittel anschließen im N<sub>2</sub>-Strom entfernt.<sup>[185]</sup>

### 7.4 Synthesen

#### 2-Methylpropan-1,2-diol (10)

In einem 250 ml Dreihalskolben wird Wasser (200 ml) vorgelegt und mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml) versetzt. Dazu wird 2,2-Dimethyloxiran (**9**) (10 ml, 8.64 g, 120 mmol) getropft und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit NaOH neutralisiert und die Lösung mit NaCl gesättigt. Nun wird mit Diethylether extrahiert und nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und anschließender Filtration wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel wird Diethylether verwendet.<sup>[67]</sup>

Ausbeute: 5.00 g (48 mmol, 40 %).

Allgemeine Daten: C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>, FG: 90.12, R<sub>f</sub> = 0.3.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] 1.16 (s,  $\text{CH}_3$ , 6H), 3.38 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 72.3 ( $\text{CH}_2$ ), 74.0 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 90 [ $\text{M}^+$ ] (0), 75 (8), 59 (100), 57 (24), 55 (8), 43 (37).

### **2,2-Dimethylthiiran (11)**

Zu einer wässrigen Lösung von KSCN (6.79 g, 70 mmol in 7ml Wasser) wird 2,2-Dimethyloxiran (**9**) (5.04 g, 70 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene KOCN wird anschließend abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wird von der wässrigen getrennt und die wässrige mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das  $\text{MgSO}_4$  abfiltriert. Das 2,2-Dimethylthiiran wird anschließend per Destillation gewonnen.<sup>[73]</sup>

Ausbeute: 4.84 g (55 mmol, 79 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_4\text{H}_8\text{S}$ , FG: 88.17, bp. 84-86°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.62 (s,  $\text{CH}_3$ , 6H), 2.40 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 42.4 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 88 [ $\text{M}^+$ ] (100), 73 (36), 60 (27), 59 (29), 55 (89).

### **4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (1), 5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian (7) und 6,6-Dimethyl-1,2,3,4,5-pentathiepan:**

#### **Umsetzung mit Isobuten**

Nach der Methode von Batlett und Ghosh<sup>[80]</sup> wird in einem Autoklaven kondensiertes Isobuten (56 g, 1 mol) zu Dimethylformamid (400 ml) gegeben und 2 äq. Schwefel (64.13 g, 2 mol) hinzugefügt. Dieses Gemisch wird bei 90°C 3 Tage gerührt. Anschließend wird das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Eine weitere Aufreinigung wurde nicht durchgeführt. Die Reaktion wurde ebenfalls in Dimethylsulfoxid durchgeführt und auch die Reaktionszeiten und Temperaturen variiert. Auch eine Zugabe von geringen Mengen Triethylamin brachte keinen besseren Umsatz.

#### **Umsetzung mit 2,2-Dimethylthiiran (11)**

In einem Dreihalskolben werden 2,2-Dimethylthiiran (**11**) (3 g, 35 mmol) und Schwefel (2.24 g, 70 mmol) in Methanol (50 ml) gelöst und die Lösung für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der überschüssige Schwefel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Eine weitere Aufarbeitung wurde nicht durchgeführt.

**4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (1):**

Ausbeute: Wurde nicht ermittelt.

Allgemeine Daten: C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>S<sub>3</sub>, FG: 152.30.

<sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Experimente wurden nicht durchgeführt.

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 152 [M<sup>+</sup>] (100), 106 (2), 96 (6), 88 (30), 87 (59), 73 (15), 64 (39), 59 (34), 55 (51).

**5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian (7):**

Ausbeute: Wurde nicht ermittelt.

Allgemeine Daten: C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>S<sub>4</sub>, FG: 184.37.

<sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Experimente wurden nicht durchgeführt.

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 184 [M<sup>+</sup>] (100), 152 (4), 120 (49), 88 (10), 87 (12), 64 (29), 59 (18), 55 (77).

**6,6-Dimethyl-1,2,3,4,5-pentathiepan:**

Ausbeute: Wurde nicht ermittelt.

Allgemeine Daten: C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>S<sub>5</sub>, FG: 216.43.

<sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Experimente wurden nicht durchgeführt.

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 216 [M<sup>+</sup>] (42), 184 (3), 162 (9), 160 (40), 154 (14), 152 (100), 120 (7), 106 (3), 96 (15), 88 (32), 87 (64), 74 (11), 64 (55), 59 (29), 55 (63).

**3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3) und 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (4):**

In einer Abwandlung der Methode von Takeuchi und Nakajima<sup>[75]</sup> werden in einem Dreihalskolben 7 äq. NaSH · x H<sub>2</sub>O (21.56 g) in MeOH (200 ml) gelöst und Triethylamin (0.56 g, 5.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird das 2,2-Dimethylthiiran (**11**) (4.84 g, 55 mmol) in einem Zeitraum von 30 min. zugetropft. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Tagen wird die Lösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und anschließender Filtration wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel wird Pentan verwendet.

**3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3):**

Ausbeute: 1.2 g (5.8 mmol, 11 %).

Allgemeine Daten: C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>S<sub>3</sub>, FG: 208.41, Mp.: 46 ± 0.5°C, R<sub>f</sub> = 0.15.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1.27 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 1.47 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 2.83 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 2H), 2.79 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 27.0 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 50.2 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (C).

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2952, 1443, 1360, 1139, 1093.

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 208 [ $\text{M}^+$ ] (66), 152 (38), 147 (4), 143 (6), 134 (3), 120 (27), 106 (12), 89 (33), 88 (50), 87 (83), 55 (100).

Elementaranalyse: Kalkuliert: C, 46.11 %; H, 7.74 %; S, 46.16 %. Erhalten: C, 45.86 %; H, 7.34 %; S, 45.91 %.

3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**4**):

Ausbeute: 0.9 g (4.3 mmol, 8 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{S}_3$ , FG: 208.41, Mp.:  $34 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.12$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.33 ( $s_B$ ,  $\text{CH}_3$ , 12H), 2.55 ( $s_B$ ,  $\text{CH}_2$ , 1H), 2.92 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3.15 ( $s_B$ ,  $\text{CH}_2$ , 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 29.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_3$ ), 41.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 (C), 55.6 (C), 57.7 ( $\text{CH}_2$ ).

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2957, 1441, 1375, 1137, 1093.

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 208 [ $\text{M}^+$ ] (56), 152 (91), 143 (17), 120 (7), 109 (7), 106 (3), 101 (4), 88 (53), 87 (100), 55 (65).

Elementaranalyse: Kalkuliert: C, 46.11 %; H, 7.74 %; S, 46.16 %. Erhalten: C, 45.93 %; H, 7.22 %; S, 46.01 %.

## 2-Chlor-1-(2-chlor-2-methylpropyldisulfanyl)-2-methylpropan (**12**)

In einem mit flüssigem Stickstoff gekühlten Kolben wird Isobuten (5.6 g, 0.1 mol) kondensiert und anschließend bei  $-40^\circ\text{C}$  in Dichlormethan gelöst. Es wird  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  (0.5 äq., 6.75 g, 0.05 mol) hinzu gegeben und die Lösung 60 min. bei  $-40^\circ\text{C}$  und anschließend noch mal 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden das Lösungsmittel und das Überschüssige  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  per Destillation entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel wird Pentan verwendet.<sup>[76]</sup>

Ausbeute: 12.8 g (52 mmol, 52 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{S}_2\text{Cl}_2$ , FG: 249.26,  $R_f = 0.2$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.67 (s,  $\text{CH}_3$ , 12H), 3.65 (s,  $\text{CH}_2$ , 4H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 31.3 ( $\text{CH}_3$ ), 56.7 ( $\text{CH}_2$ ), 69.0 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 249 [ $\text{M}^+$ ] (1), 248 (11), 246 (16), 211 (4), 158 (8), 156 (20), 120 (76), 93 (14), 91 (41), 87 (51), 63 (8), 55 (100).

#### **4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (2)**

Das vorher dargestellte 2-Chlor-1-(2-chlor-2-methylpropyldisulfanyl)-2-methylpropan (**12**) (0.5 g, 2 mmol) wird in 10 ml MeOH gelöst und NaSH · x H<sub>2</sub>O (0.11 g) portionsweise zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Filtration wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird Säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel wird ein Pentan / Diethylether-Gemisch von 200/1 verwendet.

Ausbeute: 0.1 g (0.42 mmol, 21%).

Allgemeine Daten: C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>S<sub>3</sub>, FG: 208.41, R<sub>f</sub> = 0.1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1.43 (s, CH<sub>3</sub>, 12H), 3.16 (s, CH<sub>2</sub>, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 31.1 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (C), 57.4 (CH<sub>2</sub>).

IR [cm<sup>-1</sup>]: 2959, 2921, 1457, 1409, 1377, 1362, 1101.

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 208 [M<sup>+</sup>] (59), 162 (5), 152 (81), 147 (11), 120 (26), 106 (40), 88 (46), 87 (91), 55 (100).

Elementaranalyse: Kalkuliert: C, 46.11 %; H, 7.74 %; S, 46.16 %. Erhalten: C, 47.08 %; H, 7.56 %; S, 44.50 %.

#### **3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (6)**

In MeOH (10 ml) wird NaSH · x H<sub>2</sub>O (0.22 g) gelöst und 2-Chlor-1-(2-chlor-2-methylpropyldisulfanyl)-2-methylpropan (**12**) (2 mmol, 0.5 g) zugetropft. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Filtration wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel wird Pentan verwendet.

Ausbeute: 0.12 g (0.5 mmol, 25%).

Allgemeine Daten: C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>S<sub>4</sub>, FG: 240.48, Mp.: 71 ± 0.5°C, R<sub>f</sub> = 0.15).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1.23 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 1.34 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 3.06 (d, CH<sub>2</sub>, *J* = 15.2 Hz, 2H), 3.70 (d, CH<sub>2</sub>, *J* = 15.2 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 25.2 (CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH<sub>3</sub>), 51.1 (C), 53.9 (CH<sub>2</sub>).

IR [cm<sup>-1</sup>]: 2953, 2896, 1377, 1358, 1090.

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 240 [M<sup>+</sup>] (38), 184 (1), 152 (100), 128 (2), 120 (28), 88 (27), 87 (64), 55 (62).

Elementaranalyse: Kalkuliert: C, 39.96 %; H, 6.71 %; S, 53.34 %. Erhalten: C, 40.04 %; H, 6.55 %; S, 53.32 %.

### 2-Methyl-1,2-propandithiol (**8**)

Das noch verunreinigte 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (**1**) (1.5 g) aus den Synthesen von 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (**2**) und 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**6**) wird zu  $\text{LiAlH}_4$  (2 g, 52 mmol) in abs. Diethylether getropft. Die Lösung wird bei 45°C drei Stunden gekocht und im Anschluss hydrolysiert. Der ausgefallene Feststoff wird mit konz. HCl gelöst und die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Der Rückstand wird anschließend destilliert. Ausbeute: 0.7 g (5.7 mmol).<sup>[164]</sup>

Allgemeine Daten:  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{S}_2$ , FG: 122.25, bp. = 40-41°C (38mmHg).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.43 (s,  $\text{CH}_3$ , 6H), 1.61 (t, SH,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.02 (s, SH, 1H), 2.75 (d,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8.8$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 30.25 ( $\text{CH}_3$ ), 41.21 ( $\text{CH}_2$ ), 45.12 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 122 [ $\text{M}^+$ ] (23), 89 (25), 75 (99), 74 (82), 59 (20), 55 (100).

### 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (**5**)

Eine wässrige Lösung (10 ml Wasser), von NaOH (0.4 g, 10 mmol) und KI (10 mg, 0.06 mmol), wird im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wird 2-Methyl-1,2-propandithiol (**8**) (0.6 g, 5 mmol) langsam hinzuge tropft und 30 min. gerührt. Dann gibt man portionsweise  $\text{I}_2$  (5 mmol, 1.27 g) dazu, bis eine leichte Rotfärbung bestehen bleibt. Die Lösung wird nun mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Filtration wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel wird Pentan verwendet.<sup>[79]</sup>

Ausbeute: 0.26 g (1.1 mmol, 23%).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{S}_4$ , FG: 240.48, Mp.:  $106 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.1$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.35 ( $s_B$ ,  $\text{CH}_3$ , 12H), 3.17 ( $s_B$ ,  $\text{CH}_2$ , 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 56.3 (C).

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2953, 1450, 1363, 1134, 1091, 548.

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 240 [ $\text{M}^+$ ] (39), 184 (4), 152 (82), 128 (4), 120 (63), 88 (30), 87 (67), 55 (100).

Elementaranalyse: Kalkuliert: C, 39.96 %; H, 6.71 %; S, 53.34 %. Erhalten: C, 39.80 %; H, 6.48 %; S, 52.84 %.



## 2-(Trideuteromethyl)-butansäure-*tert*-butylester (28) und 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure-*tert*-butylester (31)

In einem Dreihalskolben wird bei  $-76^{\circ}\text{C}$  LiHMDS (20 mmol, 20 ml einer 1 M Lösung in THF) vorgelegt und der Ester hinzuge tropft (2.6 g Propansäure-*tert*-butylester (30), 20 mmol oder 2.88 g Butansäure-*tert*-butylester (27), 20 mmol). Dieses Gemisch wird nun 2.5 Std. gerührt und anschließend das deuterierte Alkylhalogenid hinzuge tropft (2.98 g  $\text{d}_3$ -Methyliodid, 20 mmol, bzw. 3.26  $\text{d}_5$ -Ethyliodid, 20 mmol). Unter langsamem Auftauen wird die Lösung über Nacht gerührt. Dann wird hydrolysiert und die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch, mit einem Pentan / Diethylether-Gemisch von 20/1 gereinigt.

### 2-(Trideuteromethyl)-butansäure-*tert*-butylester (28):

Ausbeute: 2.77 g (17.2 mmol, 86%).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{D}_3\text{O}_2$ , FG: 161.25,  $R_f = 0.8$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 0.84 (t,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.38 (s,  $\text{CH}_3$ , 9H), 1.51-1.65 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2.10-2.18 (m, CH, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 11.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.6 ( $\text{CD}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 41.7 (CH), 79.6 (C), 176.2 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 161 [ $\text{M}^+$ ] (0), 146 (1), 106 (3), 88 (20), 60 (33), 57 (100), 41 (33).

### 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure-*tert*-butylester (31):

Ausbeute: 2.84 g (17.4 mmol, 87%).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{D}_5\text{O}_2$ , FG: 163.27,  $R_f = 0.8$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.02 (d,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.38 (s,  $\text{CH}_3$ , 9H), 2.16 (q, CH,  $J = 7.0$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.9 ( $\text{CD}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 41.7 (CH), 79.6 (C), 176.2 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 163 [ $\text{M}^+$ ] (0), 148 (1), 108 (3), 90 (19), 62 (34), 57 (100), 41 (33).

## 2-(Trideuteromethyl)-butansäure (29) und 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (32)

In einem Dreihalskolben wird der Ester (2.84 g, 17.4 mmol 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure-*tert*-butylester (31), bzw. 2.77 g, 17.2 mmol 2-(Trideuteromethyl)-butansäure-*tert*-butylester (28)) in 30 ml konz. Schwefelsäure getropft und bei  $60^{\circ}\text{C}$  drei Stunden gerührt. Die Lösung wird nun auf Eiswasser gegeben und die wässrige Phase mit

Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird anschließend bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand destilliert.<sup>[164]</sup>

2-(Trideuteromethyl)-butansäure (**29**):

Ausbeute: 1.14 g (10.8 mmol, 63%).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_5\text{H}_7\text{D}_3\text{O}_2$ , FG: 105.15, bp: 78°C (38 mmHg).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 0.95 (t,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.45-1.55 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 1.63-1.77 (m,  $\text{CH}_3$ , 3H), 2.32-2.40 (m, CH, 1H), 10.74 ( $s_B$ , OH, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 11.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CD}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.6 (CH), 180.1 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 105 [ $\text{M}^+$ ] (1), 104 (1), 90 (16), 87 (14), 77 (100), 69 (4), 60 (42), 55 (37).

3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (**32**):

Ausbeute: 1.51 g (14.1 mmol, 81%).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_5\text{H}_5\text{D}_5\text{O}_2$ , FG: 107.16, bp: 81°C (mmHg).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.17 (d,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.39 (q, CH,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 10.21 ( $s_B$ , OH, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 10.4 ( $\text{CD}_3$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.5 ( $\text{CD}_2$ ), 40.6 (CH), 183.1 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 107 [ $\text{M}^+$ ] (0), 106 (1), 92 (11), 89 (19), 75 (100), 62 (47), 45 (65).

### 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutanol (**43**)

Die zuvor dargestellten Verbindungen werden zu einer Lösung von 1.5 äq.  $\text{LiAlH}_4$  in 10 ml abs. Diethylether getropft und anschließend 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die Lösung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit einem Laufmittelgemisch von Pentan / Diethylether 2 / 1 säulenchromatographisch gereinigt.<sup>[164]</sup>

Substanzmengen: 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure (**32**) (0.61 g, 5.7 mmol);  $\text{LiAlH}_4$  (0.33 g, 8.6 mmol); Ausbeute: 0.41 g (4.4 mmol, 78%).

3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutansäure-*tert*-butylester (**31**) (1.68 g, 10.4 mmol);  $\text{LiAlH}_4$  (0.59 g, 15.6 mmol); Ausbeute: 0.70 g (7.5 mmol, 72 %).

3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutanol (**43**):

Allgemeine Daten:  $\text{C}_5\text{H}_7\text{D}_5\text{O}$ , FG: 93.18,  $R_f = 0.2$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 0.91 (d,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.49-1.59 (m, CH, 1H), 1.61 ( $s_B$ , OH, 1H), 3.40-3.53 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7 ( $\text{CD}_2$ ), 37.1 (CH), 68.0 ( $\text{CH}_2$ ).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 93 [ $\text{M}^+$ ] (0), 74 (37), 73 (13), 62 (100), 61 (41), 60 (63), 59 (20), 45 (26), 44 (44), 43 (33).

#### ***d,l*-4,4,5,5-Pentadeuteroisoleucin (46)**

Nach dem in **Abschnitt 7.2.3** beschriebenen Verfahren, werden 1.1 äq. Oxalylchlorid (0.91 g, 7.2 mmol) in 15 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und mit 1.2 äq. DMSO (1.12 g, 14.3 mmol), 1 äq. 3,3,4,4,4-Pentadeutero-2-methylbutanol (**43**) (0.6 g, 6.5 mmol) und 5 äq. Triethylamin (3.28 g, 32 mmol) umgesetzt. Nach der Zugabe von 30 ml Wasser, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 10 ml eines Ethanol / Wasser Gemisches (1/1) zugegeben. Zu dieser Suspension kommen Triethylamin (0.26 ml, 2.6 mmol), KCN (0.126 g, 1.93 mmol) und Ammoniumcarbonat (0.38 g, 4 mmol). Dieses Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend kommen 10 ml Ethanol dazu und der ausfallende Feststoff wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen. Hierzu kommt  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Monohydrat (2.57 g, 13.6 mmol) und die Lösung wird 48 Std. unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Zum Filtrat wird Ammoniumcarbonat (0.4 g, 4.2 mmol) gegeben und zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat mit Essigsäure auf pH 5 gebracht. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand aus EtOH / Wasser umkristallisiert.<sup>[141]</sup>

*d,l*-4,4,5,5-Pentadeuteroisoleucin (**46**):

Ausbeute: 195 mg (1.4 mmol, 72 % bezogen auf KCN).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_6\text{H}_8\text{D}_5\text{NO}_2$ , FG: 136.20.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 0.92 (d,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.91-2.12 (m, CH, 1H je Diastereomer), 3.66 (d, CH,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.73 (d, CH,  $J = 3.8$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 9.6 ( $\text{CD}_3$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 38.1 (CH), 38.4 (CH), 61.3 (CH), 62.3 (CH), 184.2 (C).

**(Z)- (50) und (E)-11-Icosen-1-ol (51)**

In einem möglichst kleinen Kolben werden 1 ml abs. Diethylether und LiAlH<sub>4</sub> (6 mg, 0.16 mmol für die (E)-Verbindung; 23 mg, 0.6 mmol für die (Z)-Verbindung) vorgelegt. Dazu wird (Z)- (48) bzw. (E)-11-Icosensäuremethylester (49) (25 mg, 0.077 mmol (Z)-; 100 mg, 0.31 mmol (E)-) gegeben. Die Lösung wird bei 50°C 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird hydrolysiert und mit 1 ml konz. HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Eine weitere Aufarbeitung erfolgte nicht.<sup>[164]</sup>

**(E)-11-Icosen-1-ol (51):**

Ausbeute: 23 mg (0.077 mmol, quantitativ, GCMS).

Allgemeine Daten: C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O, FG: 296.53.

<sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Experimente wurden nicht durchgeführt.

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 296 [M<sup>+</sup>] (0), 278 (12), 250 (3), 236 (1), 222 (2), 208 (2), 194 (2), 180 (3), 166 (4), 152 (6), 138 (13), 124 (21), 110 (32), 96 (84), 82 (99), 69 (69), 67 (64), 55 (100), 43 (41), 41 (58).

**(Z)-11-Icosen-1-ol (50):**

Ausbeute: 92 mg (0.31 mmol, quantitativ, GCMS).

Allgemeine Daten: C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O, FG: 296.53.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 0.88 (t, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24-1.39 (m, CH<sub>2</sub>, 26H), 1.53-1.62 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.98-2.03 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 3.63-3.73 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 5.29-5.38 (m, CH, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 129.8 (CH), 129.9 (CH).

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 296 [M<sup>+</sup>] (0), 278 (7), 250 (1), 236 (1), 222 (1), 208 (1), 194 (1), 180 (2), 166 (2), 152 (4), 138 (8), 124 (14), 110 (22), 96 (63), 82 (81), 69 (82), 67 (57), 55 (100), 43 (47), 41 (63).

**(E)-11-Icosen-1-ylacetat (47)**

Nach der in **Abschnitt 7.2.5** beschriebenen Methode werden (E)-11-Icosen-1-ol (51) (23 mg, 0.077 mmol), Pyridin (6 mg, 0.077 mmol) und Acetylchlorid (6 mg, 0.077 mmol) umgesetzt. Eine säulenchromatographische Reinigung erfolgt nicht.

Ausbeute: 26 mg (0.077 mmol, quantitativ, GCMS).

Allgemeine Daten: C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>, FG: 338.57.

<sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Experimente wurden nicht durchgeführt, da keine Übereinstimmung mit dem Naturstoff festgestellt wurde.

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 338 [M<sup>+</sup>] (1), 295 (1), 278 (33), 250 (5), 236 (3), 222 (4), 208 (3), 194 (4), 180 (4), 166 (7), 152 (11), 138 (21), 124 (31), 110 (39), 96 (96), 82 (100), 69 (53), 67 (59), 61 (13), 55 (74), 43 (78).

### (Z)-11-Icosen-1-ylacetat (36)

Nach der in **Abschnitt 7.2.5** beschriebenen Methode werden (Z)-11-Icosen-1-ol (**50**) (92 mg, 0.31 mmol), Pyridin (24 mg, 0.31 mmol) und Acetylchlorid (24 mg, 0.31 mmol) umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Laufmittelgemisch aus Pentan / Diethylether von 20 / 1.

Ausbeute: 105 mg (0.31 mmol, quantitativ).

Allgemeine Daten: C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>, FG: 338.57, R<sub>f</sub> = 0.8.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 0.88 (t, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24-1.39 (m, CH<sub>2</sub>, 26H), 1.58-1.65 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.98-2.03 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 2.04 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 4.05 (t, CH<sub>2</sub>, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 5.30-5.38 (m, CH, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 14.1 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 171.2 (C).

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 338 [M<sup>+</sup>] (0), 278 (23), 250 (3), 236 (2), 222 (3), 208 (2), 194 (2), 180 (3), 166 (5), 152 (8), 138 (15), 124 (24), 110 (32), 96 (87), 82 (99), 69 (59), 67 (65), 61 (16), 55 (91), 43 (100).

### Icosylacetat (37)

Nach der in **Abschnitt 7.2.5** beschriebenen Methode werden Icosan-1-ol (1.49 g, 5 mmol), Pyridin (0.4 g, 5 mmol) und Acetylchlorid (0.4 g, 5 mmol) umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Laufmittelgemisch aus Pentan / Diethylether von 20 / 1.

Ausbeute: 1.55 g (4.55 mmol, 91 %).

Allgemeine Daten: C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>, FG: 340.58, Mp. = 41 ± 0.5°C, R<sub>f</sub> = 0.4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 0.88 (t, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.25-1.36 (m, CH<sub>2</sub>, 34H), 1.58-1.65 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.04 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 4.05 (t, CH<sub>2</sub>, *J* = 6.8 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 64.7 ( $\text{CH}_2$ ), 171.2 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 340 [ $\text{M}^+$ ] (0), 280 (7), 252 (7), 238 (1), 224 (1), 210 (1), 196 (2), 182 (2), 168 (3), 154 (4), 153 (5), 139 (9), 125 (21), 111 (39), 97 (65), 83 (64), 69 (52), 61 (41), 57 (53), 55 (56), 43 (100).

### Octadecylacetat (35)

Nach der in **Abschnitt 7.2.5** beschriebenen Methode werden Octadecan-1-ol (1.49 g, 5 mmol), Pyridin (0.4 g, 5 mmol) und Acetylchlorid (0.4 g, 5 mmol) umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Laufmittelgemisch aus Pentan / Diethylether von 20 / 1.

Ausbeute: 1.39 g (4.45 mmol, 89 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2$ , FG: 312.53,  $\text{Mp.} = 34 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.4$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 0.88 (t,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.23-1.36 (m,  $\text{CH}_2$ , 30H), 1.58-1.65 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2.04 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 4.05 (t,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.8$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 64.7 ( $\text{CH}_2$ ), 171.2 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 312 [ $\text{M}^+$ ] (0), 252 (6), 224 (6), 210 (1), 196 (2), 182 (2), 168 (3), 154 (3), 140 (5), 139 (7), 125 (18), 111 (34), 97 (56), 83 (60), 69 (50), 61 (39), 57 (48), 55 (54), 43 (100).

### (11-Hydroxyundecyl)-triphenylphosphoniumbromid (61)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.1** beschriebenen Verfahren, werden 1.1 äq. (10 g, 39.8 mmol) 11-Bromundecanol (**60**) und 1 äq. Triphenylphosphin (9.49 g, 36.2 mmol) in 250 ml Toluol gelöst und 5 Tage unter Rückfluss erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol 10/1.

Ausbeute: 13.4 g (26.1 mmol, 72 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{POBr}$ , FG: 513.49,  $R_f = 0.2$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.18-1.21 (m,  $\text{CH}_2$ , 6H), 1.21-1.25 (m,  $\text{CH}_2$ , 4H), 1.56-1.68 (m,  $\text{CH}_2$ , 8H), 1.97 ( $s_B$ , OH, 1H), 3.63-3.75 (m,  $\text{CH}_2$ , 4H), 7.68-7.75 (m, CH, 6H), 7.78-7.87 (m, CH, 9H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 70.7 ( $\text{CH}_2$ ), 117.8 (C), 118.7 (C), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 133.5 (CH), 133.6 (CH), 134.9 (CH), 135.0 (CH).

### 1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (**64**)

In 65 ml Acetonitril werden 1 äq. 1*H*-Imidazol-4-carbaldehyd (**62**) (2 g, 20.8 mmol) und 1.1 äq. Tritylchlorid (6.38 g, 22.9 mmol) suspendiert und 1.75 äq. Triethylamin (3.31 g, 36.4 mmol) über einen Zeitraum von 2 Std. zugetropft. Die Suspension wird nun über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 50 ml Wasser und 50 ml Pentan hinzu gegeben. Nach weiteren 30 min. Rühren wird der Feststoff abgesaugt, mit Pentan und Wasser gewaschen und getrocknet.<sup>[160]</sup>

Ausbeute: 7.04 g (20.8 mmol, quantitativ).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ , FG: 338.40.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 7.09-7.14 (m, CH, 6H), 7.34-7.39 (m, CH, 9H), 7.53 (d, CH,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.61 (d, CH,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 9.88 (s, CHO, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 76.3 (C), 126.7 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 140.5 (C), 140.8 (CH), 141.5 (C), 186.5 (CH).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 338 [ $\text{M}^+$ ] (< 1), 337 (1), 243 (100), 228 (17), 215 (8), 202 (4), 165 (78).

### 11-Dodecinol (**72**)

Zu 6 äq. 1,3-Diaminopropan (**67**) (16 ml, 33 mmol) werden Spatelweise 6 äq. NaH (1.32 g, 33 mmol) hinzu gegeben und unter rühren auf 70°C erhitzt. Die erhaltene rosa Lösung wird nach 60 min. auf Raumtemperatur gekühlt und 3.5 äq. Kaliumbutanolat (2.2 g, 19.3 mmol) hinzu getan. Es wird weitere 45 min. gerührt und anschließend 1 äq. 9-Dodecin-1-ol (**66**) (1 g, 5.5 mmol) zu dem Gemisch gegeben. Diese Lösung wird nun bei 45°C über Nacht gerührt und dann 100 ml 6 N HCl bei 10°C langsam hinzu gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mehrmals mit Diethylether extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit einem Gemisch von Pentan/Diethylether 20/1 säulenchromatographisch getrennt.<sup>[162]</sup>

Ausbeute: 0.79 g (4.33 mmol, 79 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ , FG: 182.30,  $R_f = 0.1$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.27-1.43 (m,  $\text{CH}_2$ , 4H), 1.48-1.60 (m,  $\text{CH}_2$ , 12H), 1.94 (t, CH,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.17 (dt,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 6.6$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 18.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ), 68.0 (CH), 84.7 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 182 [ $\text{M}^+$ ] (0), 149 (1), 135 (4), 121 (7), 107 (14), 95 (32), 93 (35), 81 (79), 79 (64), 67 (88), 55 (81), 41 (100).

### 11-Bromundecanal (75)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.3** beschriebenen Verfahren, werden 1.1 äq. Oxalylchlorid (5.57 g, 43.82 mmol), 2.2 äq. DMSO (6.84 g, 87.65 mmol), 5 äq. Triethylamin (22.13 g, 219.12 mmol) mit 1 äq. 11-Bromundecanol (**60**) (10 g, 39.8 mmol) in 150 ml abs. Dichlormethan umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Pentan/Diethylether 10/1.

Ausbeute: 9.8 g (39.0 mmol, 98 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{OBr}$ , FG: 251.20,  $R_f = 0.5$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.27-1.35 (m,  $\text{CH}_2$ , 10H), 1.36-1.48 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 1.63 (quin,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.85 (quin,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.42 (dt,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 9.76 (t, CHO,  $J = 1.8$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 202.9 (CH).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 251 [ $\text{M}^+$ ] (< 1), 249 (< 1), 206 (22), 204 (34), 190 (5), 188 (5), 164 (16), 162 (19), 150 (24), 148 (24), 137 (12), 135 (12), 123 (25), 109 (31), 95 (69), 83 (56), 82 (46), 81 (50), 69 (74), 67 (44), 57 (62), 55 (100), 41 (85).

### 13-Brom-1-tridecen-3-ol (76)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.4** beschriebenen Verfahren, wird 1 äq. Vinylmagnesiumbromid-Lösung (6.14 ml, 6.14 mmol, 1M in THF) mit 1 äq. 11-Bromundecanal (**75**) (1.5 g, 6.14 mmol) in 5 ml abs. THF umgesetzt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt mit einem Gemisch von Pentan/Diethylether 5/1.

Ausbeute: 1.29 g (4.66 mmol, 76 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{OBr}$ , FG: 277.24,  $R_f = 0.2$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.25-1.58 (m,  $\text{CH}_2$ , 16H), 1.85 (quin,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.08-4.10 (m, CH, 1H), 5.19-5.24 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 5.82-5.91 (m, CH, 1H).



$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 141.3 (CH), 114.5 ( $\text{CH}_2$ ), 73.3 (CH), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 277 [ $\text{M}^+$ ] (0), 275 (0), 249 (2), 247 (2), 123 (3), 109 (6), 95 (8), 85 (10), 72 (28), 57 (100), 41 (23).

### 13-Brom-1-tridecen-3-ylacetat (77)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.5** beschriebenen Verfahren, werden 1 äq. 13-Brom-1-tridecen-3-ol (**76**) (1.29 g, 4.66 mmol), 1 äq. Pyridin (0.36 g, 4.66 mmol) und 1 äq. Acetylchlorid (0.36 g, 4.66 mmol) in 10 ml abs. Dichlormethan umgesetzt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt mit einem Gemisch von Pentan/Diethylether 20/1.

Ausbeute: 1.23 g (3.87 mmol, 83 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Br}$ , FG: 319.28,  $R_f$  = 0.6.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.25-1.68 (m,  $\text{CH}_2$ , 16H), 1.85 (quin,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.06 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 3.41 (t,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 5.13-5.24 (m,  $\text{CH}_2$ , CH, 3H), 5.73-5.81 (m, CH, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 74.8 (CH), 116.5 ( $\text{CH}_2$ ), 136.6 (CH), 170.4 (C).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 319 [ $\text{M}^+$ ] (0), 317 (0), 278 (5), 276 (5), 249 (17), 247 (17), 114 (12), 99 (46), 81 (21), 67 (22), 55 (34), 43 (100), 41 (29).

### (11-Acetyloxy-12-tridecenyl)-triphenylphosphoniumbromid (78)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.1** beschriebenen Verfahren, werden 1.1 äq. (1.29 g, 3.87 mmol) 13-Brom-1-tridecen-3-ylacetat (**77**) und 1 äq. Triphenylphosphin (0.92 g, 3.52 mmol) in 20 ml Toluol gelöst und 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol 10/1.

Ausbeute: 1.23 g (2.11 mmol, 60 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{PO}_2\text{Br}$ , FG: 581.56,  $R_f$  = 0.4.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.17-1.32 (m,  $\text{CH}_2$ , 12H), 1.50-1.67 (m,  $\text{CH}_2$ , 6H), 2.05 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 3.59-3.66 (m,  $\text{CH}_2\text{P}$ , 2H), 5.13-5.14 (m,  $\text{CH}_2$ , CH, 3H), 5.72-5.79 (m, CH, 1H), 7.71-7.76 (m, CH, 6H), 7.77-7.86 (m, CH, 9H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 74.6 ( $\text{CH}$ ), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 117.5 ( $\text{C}$ ), 118.4 ( $\text{C}$ ), 130.2 ( $\text{CH}$ ), 130.4 ( $\text{CH}$ ), 133.3 ( $\text{CH}$ ), 133.4 ( $\text{CH}$ ), 134.8 ( $\text{CH}$ ), 134.9 ( $\text{CH}$ ), 136.3 ( $\text{CH}$ ), 170.2 ( $\text{C}$ ).

#### 14-Bromtetradeca-1,3-dien (80)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.2** beschriebenen Verfahren werden 2 äq. Allyltriphenylphosphoniumbromid (14,95 g, 39.0 mmol), 2 äq. *n*-BuLi (24,4 ml, 39.0 mmol, 1.6 M in Hexan) und 1 äq. 11-Bromundecanal (**75**) (4.9 g, 19.5 mmol) in 100 ml THF umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Pentan.

Ausbeute: 2.56 g (9.36 mmol, 48 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{Br}$ , FG: 273.25,  $R_f = 0.7$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.22-1.53 (m,  $\text{CH}_2$ , 14H), 1.85 (quin,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.08-2.17 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3.40 (t,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.95-5.11 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 5.58-5.68 (m, CH, 1H), 5.98-6.07 (m, CH, 1H), 6.22-6.34 (m, CH, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 114.6 ( $\text{CH}_2$ ), 116.7 ( $\text{CH}_2$ ), 129.1 (CH), 130.9 (CH), 132.3 (CH), 133.1 (CH), 135.6 (CH), 137.4 (CH).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 274 [ $\text{M}^+$ ] (9), 272 (9), 137 (4), 123 (6), 109 (22), 97 (35), 96 (35), 82 (49), 81 (55), 67 (88), 54 (100), 41 (66).

#### (11,13-Tetradecadienyl)-triphenylphosphoniumbromid (81)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.1** beschriebenen Verfahren, werden 1.1 äq. (2.56 g, 9.36 mmol) 14-Bromtetradeca-1,3-dien (**80**) und 1 äq. Triphenylphosphin (2.23 g, 8.51 mmol) in 100 ml Toluol gelöst und 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol 20/1.

Ausbeute: 3.24 g (6.04 mmol, 71 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{PBr}$ , FG: 535.54,  $R_f = 0.2$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.12-1.81 (m,  $\text{CH}_2$ , 16H), 1.92-2.22 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3.65-3.80 (m,  $\text{CH}_2\text{P}$ , 2H), 4.94-5.13 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 5.58-5.67 (m, CH, 1H), 5.99-6.09 (m, CH, 1H), 6.24-6.34 (m, CH, 1H), 7.62-7.94 (m, CH, 15H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 114.3 ( $\text{CH}_2$ ), 117.3 ( $\text{CH}_2$ ), 119.0 (CH), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 133.4 (CH), 133.6 (CH), 134.9 (CH).

#### **(11-Bromundecyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silan (84)**

Zu einem äq. 11-Bromundecanol (**60**) (3 g, 12 mmol) in 50 ml abs. THF kommt portionsweise 1 äq. NaH (0.48 g, 12 mmol, 60 % in Mineralöl). Nach 5 min. Rühren werden 2 äq. TBDMSCl (3.6 g, 24 mmol) in 30 ml abs. THF langsam zugetropft und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Wasser hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit einem Gemisch von Pentan/Diethylether 100/1 säulenchromatographisch getrennt.

Ausbeute: 3.86 g (10.6 mmol, 88 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{BrSiO}$ , FG: 365.46,  $R_f = 0.3$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 0.04 (s,  $\text{CH}_3$ , 6H), 0.85 (s,  $\text{CH}_3$ , 9H), 1.22-1.26 (m,  $\text{CH}_2$ , 12H), 1.34-1.37 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 1.46 (quin,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.81 (quin,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.36 (t,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.55 (t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 6.6$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] -5.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.4 (C), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ).

EIMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 365 [ $\text{M}^+$ ] (< 1), 309 (1), 307 (1), 169 (18), 167 (18), 139 (14), 137 (12), 111 (38), 97 (100), 83 (96), 75 (7), 69 (88), 57 (33), 55 (77), 41 (29).

#### **(11-(tert-Butyldimethylsilan)-undecyl)-triphenylphosphoniumbromid (85)**

Nach dem in **Abschnitt 7.2.1** beschriebenen Verfahren, werden 1.1 äq. (3.86 g, 10.6 mmol) (11-Bromundecyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silan (**84**) und 1 äq. Triphenylphosphin (2.54 g, 9.7 mmol) ohne Lösungsmittel 24 Std. bei 100°C erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol 20/1.

Ausbeute: 4.52 g (7.18 mmol, 74 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{OSiPBr}$ , FG: 629.77,  $R_f = 0.5$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 0.04 (s,  $\text{CH}_3$ , 6H), 0.85 (s,  $\text{CH}_3$ , 9H), 1.26-1.33 (m,  $\text{CH}_2$ , 12H), 1.40-1.47 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 1.55-1.62 (m,  $\text{CH}_2$ , 4H), 3.54 (t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.68-3.78 (m,  $\text{CH}_2\text{P}$ , 2H), 7.64-7.71 (m, CH, 6H), 7.73-7.85 (m, CH, 9H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] -5.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 (C), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 63.2 ( $\text{CH}_2$ ), 117.9 (C), 118.8 (C), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 133.6 (CH), 133.7 (CH), 134.9 (CH), 135.0 (CH).

#### 4-(12-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-dodec-1-enyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (**86**)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.2** beschriebenen Verfahren werden 2 äq. (11-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-undecyl)-triphenylphosphoniumbromid (**85**) (4.52 g, 7.18 mmol), 2 äq. NaHMDS (7.18 ml, 7.18 mmol, 1 M in THF) und 1 äq. 1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (**64**) (1.22 g, 3.6 mmol) in 100 ml abs. THF umgesetzt. Die anschließende Extraktion erfolgte mit Ethylacetat und die säulenchromatographische Reinigung mit Pentan/EtAc 3/1.

Ausbeute: 2.05 g (3.38 mmol, 94 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{OSi}$ , FG: 606.96,  $R_f = 0.5$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 0.05 (s,  $\text{CH}_3$ , 6H), 0.85 (s,  $\text{CH}_3$ , 9H), 1.16-1.27 (m,  $\text{CH}_2$ , 12H), 1.28-1.36 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 1.44 (quin,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.23-2.29 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3.55 (t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 5.45-5.54 (m, CH, 1H), 6.20 (dt, CH,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.69 (d, CH,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, CH, 6H), 7.26-7.30 (m, CH, 9H), 7.36 (d, CH,  $J = 1.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] -5.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 (C), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 75.3 (C), 120.3 (CH), 121.3 (CH), 128.0 (CH), 129.8 (CH), 131.2 (CH), 133.6 (CH), 133.8 (CH), 138.3 (CH), 139.0 (C), 142.5 (C).

#### 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-en-1-ol (**65**)

Bei 0°C wird 1 äq. 4-(12-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-dodec-1-enyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (**86**) (2.05 g, 3.38 mmol) in 25 ml Pyridin gelöst. Diese Lösung wird in einen Kolben gegeben, der zu einem Drittel mit Molsieb (4 Å) gefüllt ist. Bei 0°C wird nun 1 äq. TBAF (3.38 ml, 3.38 mmol, 1 M in THF) langsam zugetropft und über Nacht gerührt, wobei sich die Lösung langsam erwärmt. Anschließend wird Wasser hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zunächst mit einem Gemisch von Pentan/EtAc 3/1 säulenchromatographisch getrennt. Nach Abtrennung aller Verunreinigungen, wird die Säule mit Ethylacetat gespült um das Produkt zu erhalten.<sup>[166]</sup>

Ausbeute: 1.18 g (2.4 mmol, 71 %).

Allgemeine Daten: C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O, FG: 492.69.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1.21-1.41 (m, CH<sub>2</sub>, 14H), 1.55 (quin, CH<sub>2</sub>, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (s<sub>B</sub>, OH, 1H), 2.26-2.34 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 3.62 (t, CH<sub>2</sub>O, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.49-5.59 (m, CH, 1H), 6.25 (dt, CH, *J* = 11.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, CH, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, CH, 6H), 7.30-7.36 (m, CH, 9H), 7.41 (d, CH, *J* = 1.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>), 75.7 (C), 120.7 (CH), 128.4 (CH), 130.2 (CH), 131.6 (CH), 138.7 (CH), 139.3 (C), 142.8 (C).

#### 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-enal (**87**)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.3** beschriebenen Verfahren, werden 1.1 äq. Oxalylchlorid (0.34 g, 2.64 mmol), 2.2 äq. DMSO (0.41 g, 5.28 mmol), 5 äq. Triethylamin (0.95 g, 9.4 mmol) mit 1 äq. 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-en-1-ol (**65**) (1.18 g, 2.4 mmol) in 15 ml abs. Dichlormethan umgesetzt. Die Extraktion wird mit Ethylacetat durchgeführt und zur säulenchromatographischen Reinigung ein Gemisch von Pentan/EtAc 3/1 verwendet.

Ausbeute: 1.01 g (2.06 mmol, 86 %).

Allgemeine Daten: C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O, FG: 490.68, R<sub>f</sub> = 0.1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1.21-1.44 (m, CH<sub>2</sub>, 12H), 1.61 (quin, CH<sub>2</sub>, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.29-2.38 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.40 (dt, CH<sub>2</sub>, *J* = 1.9, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.49-5.59 (m, CH, 1H), 6.24 (dt, CH, *J* = 11.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, CH, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, CH, 6H), 7.30-7.36 (m, CH, 9H), 7.41 (d, CH, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.75 (t, CHO, *J* = 1.9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 22.0 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 75.7 (C), 120.3 (CH), 121.2 (CH), 128.0 (CH), 130.0 (CH), 131.1 (CH), 138.3 (CH), 139.0 (C), 142.4 (C), 202.8 (CH).

#### 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (**82**)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.2** beschriebenen Verfahren werden 2 äq. Allyltriphenylphosphoniumbromid (1.58 g, 4.12 mmol), 2 äq. *n*-BuLi (2,58 ml, 4.12 mmol, 1.6 M in Hexan) und 1 äq. 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-enal (**87**) (1.10 g, 2.06 mmol) in 30 ml THF umgesetzt.

Eine weitere Möglichkeit ist, wie schon in **Abbildung 4-12** diskutiert, die Umsetzung von 2 äq. (11,13-Tetradecadienyl)-triphenylphosphoniumbromid (**81**) (3.24 g, 6.04 mmol), 2 äq. *n*-BuLi (3.78 ml, 6.04 mmol, 1.6 M in Hexan) und 1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (**64**)

(1.02 g, 3.02 mmol) nach der in **Abschnitt 7.2.2** erwähnten Vorgehensweise. In beiden Fällen erfolgt die säulenchromatographische Reinigung mit Pentan/EtAc 3/1.

Die aufgezeichneten Daten beziehen sich auf das Experiment mit 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-enal (**87**).

Ausbeute: 0.48 g (0.93 mmol, 45 %).

Allgemeine Daten: C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>, FG: 514.74, R<sub>f</sub> = 0.3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1.18-1.40 (m, CH<sub>2</sub>, 14H), 2.02-2.20 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.29-2.35 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 4.90-5.19 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 5.41-5.48 (m, CH, 0.5H), 5.50-5.57 (m, CH, 1H), 5.66-5.73 (m, CH, 0.5H), 5.96-6.19 (m, CH, 1H), 6.23-6.32 (m, CH, 1.5H), 6.65-6.68 (m, CH, 0.5H), 6.74 (d, CH, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, CH, 6H), 7.30-7.36 (m, CH, 9H), 7.41 (d, CH, *J* = 1.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 27.4 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 74.9 (C), 114.2 (CH<sub>2</sub>), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 119.9 (CH), 121.0 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (CH), 130.5 (CH), 130.8 (CH), 132.0 (CH), 132.7 (CH), 135.2 (CH), 137.0 (CH), 138.0 (CH), 138.7 (C), 142.1 (C).

### 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1*H*-imidazol (**59**)

In 10 ml Dichlormethan wird 4-(Pentadeca-1,12,14-trienyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (**82**) (0.48 g, 0.93 mmol) vorgelegt und 5 äq. TFA (0.53 g, 4.65 mmol) zugetropft. Diese Lösung wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Methanol 10/1 gereinigt. Die Verbindung war nicht stabil und zersetzte sich nach wenigen Tagen.<sup>[167]</sup>

Ausbeute: 0.17 g (0.61 mmol, 66 %).

Allgemeine Daten: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>, FG: 272.43, R<sub>f</sub> = 0.5.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ [ppm] 1.24-1.43 (m, CH<sub>2</sub>, 12H), 1.45-1.48 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.98-2.28 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.29-2.38 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 4.90-5.72 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 5.92-6.04 (m, CH, 2H), 6.22-6.32 (m, CH, 2H), 6.58-6.72 (m, CH, 2H), 7.22 (s, CH, 1H), 7.49 (s, CH, 1H), 8.76 (d, NH, *J* = 1.1 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{MeOD}_4$ ):  $\delta$  [ppm] 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 114.7 ( $\text{CH}_2$ ), 117.8 ( $\text{CH}_2$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 127.3 ( $\text{CH}$ ), 128.7 ( $\text{CH}$ ), 130.5 ( $\text{CH}$ ), 130.6 ( $\text{CH}$ ), 131.8 ( $\text{CH}$ ), 132.7 ( $\text{CH}$ ), 133.8 ( $\text{CH}$ ), 133.5 ( $\text{CH}$ ), 134.4 ( $\text{CH}$ ), 139.5 ( $\text{CH}$ ), 148.6 ( $\text{C}$ ).

#### 14-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-tetradeca-1,13-dien-3-ol (**88**)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.4** beschriebenen Verfahren, wird 1 äq. Vinylmagnesiumbromid-Lösung (12.22 ml, 12.22 mmol, 1M in THF) mit 1 äq. 12-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-dodec-11-enal (**87**) (6 g, 12.22 mmol) in 50 ml abs. THF umgesetzt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt mit einem Gemisch von Pentan/EtAc 2/1.

Ausbeute: 5.07 g (9.78 mmol, 80 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}$ , FG: 518.73,  $R_f = 0.5$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.21-1.59 (m,  $\text{CH}_2$ , 16H), 2.01 ( $s_B$ , OH, 1H), 2.25-2.35 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 4.05-4.13 (m, CH, 1H), 5.04-5.25 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 5.49-5.59 (m, CH, 1H), 5.80-5.93 (m, CH, 1H), 6.25 (dt, CH,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.74 (d, CH,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, CH, 6H), 7.30-7.36 (m, CH, 9H), 7.41 (d, CH,  $J = 1.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 73.1 (CH), 75.2 (C), 114.3 ( $\text{CH}_2$ ), 120.2 (CH), 121.3 (CH), 128.0 (CH), 129.8 (CH), 131.1 (CH), 138.3 (CH), 138.9 (CH), 141.5 (C), 142.4 (C).

#### 4-(12-Acetyloxy-1,13-tetradecyldienyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (**79**)

Nach dem in **Abschnitt 7.2.5** beschriebenen Verfahren, werden 1 äq. 14-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-tetradeca-1,13-dien-3-ol (**88**) (5.07 g, 9.87 mmol), 1 äq. Pyridin (0.78 g, 9.87 mmol) und 1 äq. Acetylchlorid (0.77 g, 9.87 mmol) in 50 ml abs. Dichlormethan umgesetzt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt mit einem Gemisch von Pentan/EtAc 10/1.

Ausbeute: 2.3 g (4.11 mmol, 42 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ , FG: 560.77,  $R_f = 0.2$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.21-1.43 (m,  $\text{CH}_2$ , 14H), 1.52-1.64 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2.03 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 2.27-2.38 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 5.11-5.27 (m,  $\text{CH}_2$ , CH, 3H), 5.48-5.59 (m, CH, 1H), 5.71-5.82 (m, CH, 1H), 6.25 (dt, CH,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.74 (d, CH,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, CH, 6H), 7.31-7.37 (m, CH, 9H), 7.41 (d, CH,  $J = 1.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 74.8 (CH), 75.2 (C), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 121.3 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 129.7 (CH), 136.6 (CH), 138.3 (CH), 140.1 (C), 142.4 (C), 170.3 (C).

#### **16-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (89)**

Das zuvor dargestellte 4-(12-Acetyloxy-1,13-tetradecyldienyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (**79**) (2.3 g, 4.11 mmol) wird in 20 ml abs. THF vorgelegt und bei  $-76^\circ\text{C}$  mit 1.5 äq. NaHMDS (6.17 ml, 6.17 mmol, 1 M in THF) versetzt. Nach 45 min werden 2.5 äq. frisch destilliertes TMSCl (1.11 g, 10.28 mmol) zugetropft. Die Lösung wird nun über Nacht gerührt, wobei sie sich langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzu gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erfolgt die säulenchromatographische Trennung zunächst mit einem Gemisch aus Pentan/Ethylacetat 3/1. Nach der Abtrennung der Verunreinigungen, wird das Produkt durch Spülen der Säule mit Ethylacetat erhalten.<sup>[169]</sup>

Ausbeute: 0.53 g (0.95 mmol, 23 %).

Allgemeine Daten:  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ , FG: 560.77.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1.07-1.30 (m,  $\text{CH}_2$ , 14H), 1.80-1.89 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2.02-2.12 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2.17-2.30 (m,  $\text{CH}_2$ , 4H), 5.31-5.38 (m, CH, 2H), 5.41-5.53 (m, CH, 1H), 6.17-6.24 (m, CH, 1H), 6.62 (d, CH,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, CH, 6H), 7.19-7.27 (m, CH, 9H), 7.44 (d, CH,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 11.15 ( $s_B$ , COOH, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 (C), 42.1 (C), 75.6 (C), 120.1 (CH), 120.7 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.7 (CH), 131.5 (CH), 131.9 (CH), 177.2 (C).

#### **16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (55)**

In 20 ml Dichlormethan werden 16-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**89**) (0.53 g, 0.95 mmol) gelöst und 10 äq. TFA (1.08 g, 9.5 mmol) langsam hinzuge tropft. Dieses Gemisch wird nun zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Wasser hinzu gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die organische anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des



Lösungsmittels bei vermindertem Druck erfolgt die säulenchromatographische Reinigung mit Dichlormethan/Methanol 20/1.

Ausbeute: 182 mg (0.57 mmol, 60 %).

Allgemeine Daten: C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, FG: 318.45, R<sub>f</sub> = 0.3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ [ppm] 1.17-1.31 (m, CH<sub>2</sub>, 14H), 1.36-1.47 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.83-1.90 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.15-2.27 (m, CH<sub>2</sub>, 6H), 5.33-5.38 (m, CH, 2H), 5.66-5.75 (m, CH, 1H), 6.15-6.24 (m, CH, 1H), 7.17 (s, CH, 1H), 8.11 (s, CH, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ [ppm] 27.2 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 116.7 (CH), 117.4 (CH), 119.6 (CH), 129.9 (CH), 132.3 (CH), 135.7 (CH), 179.4 (C).

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 300 [M<sup>+</sup>-18] (40), 271 (7), 257 (6), 243 (5), 229 (6), 205 (19), 191 (7), 177 (7), 163 (10), 149 (12), 135 (21), 121 (100), 107 (38), 94 (20), 80 (38), 67 (29), 55 (28), 41 (42).

ESIMS: *m/z* (%) = 319 [M<sup>+</sup>+H] (100), 302 (6), 277 (1), 273 (1), 213 (1), 188 (1).

#### **16-(1*H*-Imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure-methylester (95)**

Zu 16-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-hexadeca-4,15-diensäure (**89**) (5 mg, 8.9 μmol) werden 0.5 ml einer Lösung von Diazomethan in Dichlormethan gegeben und 30 min. stehen gelassen. Anschließend wird das Lösungsmittel im N<sub>2</sub>-Strom entfernt und TFA (0.5 ml) hinzuge tropft. Nach weiteren zwei Stunden wird das Überschüssige TFA im N<sub>2</sub>-Strom entfernt und die Lösung in 0.2 ml Dichlormethan aufgenommen.

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 332 [M<sup>+</sup>] (22), 301 (14), 273 (11), 259 (63), 245 (4), 231 (2), 219 (2), 205 (21), 191 (6), 177 (6), 163 (8), 149 (11), 135 (14), 121 (100), 107 (36), 94 (19), 80 (39), 67 (21), 53 (18), 41 (20).

## 8 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
ACP	Acyl-Carrier-Protein
ADP	Adenosindiphosphat
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
amu	atom mass unit
äq.	Äquivalente
CFB	<i>Cytophaga-Flexibacter-Bacterioides</i>
CI	Chemische Ionisation
CIR	Claissen-Ireland-Rearrangement
CLSA	Closed Loop Stripping Analysis
CoA	Coenzym A
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett
$\Delta$	Wärmezufuhr
$\delta$	chemische Verschiebung in ppm
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DFT	Density Functional Theory
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMDS	Dimethyldisulfid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleic acid
dt	Dublett von Triplet
ESI	Elektronenstoßionisation
EtAc	Ethylacetat
FTIR	Fourier-transformierte Infrarotspektroskopie
GC/MS	Kopplung von Gaschromatogramm und Massenspektrometer
GIAO	Gauche Independent Atomic Orbitals
HAL	Histidin-Ammonium-Lyase
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence

HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz [ $s^{-1}$ ]
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplung zwischen Protonen
K	Kelvin
konz.	konzentriert
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multiplett
M	Molar
$M^+$	Molekülion
<i>m/z</i>	Masse pro Ladung
Me	Methyl
MMFF	Merck molecular force field
Mp	Meltingpoint
MS	Massenspektroskopie
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)trifluoracetamid
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonanz
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PDC	Pyridiniumdichromat
PKS/NRPS	Polyketidsynthase / nichtribosomale Peptidsynthetase
PM	Primarmetabolit
ppm	parts per million
q	Quartett
quin	Quintett
$R_f$	Retentionsfaktor
RI	Retentionsindex
RNA	Ribonucleic acid
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin

## Abkürzungsverzeichnis

---

s <sub>B</sub>	Singulett (breit)
SM	Sekundärmetabolit
SPME	Solid Phase Microextraction
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsiloxy
TBDMSCl	<i>tert.</i> -Butyl-chlor-dimethylsilan
t-BuOK	Kalium- <i>tert.</i> -butanolat
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOCSY	total correlated Spectroscopy
Tr	Trityl
TrCl	Tritylchlorid
UV-Vis	Spektroskopie für ultraviolette und sichtbares (Vis. engl. <i>visible</i> ) Licht
v	Wellenzahl [cm <sup>-1</sup> ]

## 9 Literatur

- [1] Sellner, B. R. *Ein kleiner Blick in die Welt der Bakterien* **1996**, 2, 596-598.
- [2] Fritsche, F. *Mikrobiologie* **1990**, Fischer Verlag, Jena.
- [3] Schön, G. *Bakterien: Die Welt der kleinsten Lebewesen* **1999**, C. H. Beck Verlag, München.
- [4] Groß, M.; Kulke, C. *Bakteriologie* **1994**, Wachholzer Verlag, Nürnberg.
- [5] Schröder, H. U.; Baumann, G. *Mikrobiologie* **1991**, Spektrum Verlag, Berlin.
- [6] Madigan, M. T.; Martinko, J. M.; Parker, J. *Brock Mikrobiologie* **2001**, Spektrum, Berlin.
- [7] Schlegel, H. G. *Allgemeine Mikrobiologie* **1992**, Thieme Verlag, Stuttgart.
- [8] Singelton, P. *Einführung in die Bakteriologie* **1995**, Quelle und Meyer Verlag, Wiesbaden.
- [9] Postgate, J. *Mikroben und Menschen: Die unsichtbare Macht der Bakterien und Viren* **1994**, Spektrum Verlag, Heidelberg.
- [10] Schubert, R. *Lehrbuch der Ökologie* **1991**, Fischer Verlag, Jena.
- [11] Dietrich, G.; Ulrich, J. *Atlas zur Ozeanographie* **1968**, Bibliographischen Institut, Mannheim.
- [12] Dietrich, G.; Kalle, K.; Krauss, W.; Siedler, G. *Allgemeine Meereskunde* **1975**, Borntraeger Verlag, Berlin.
- [13] Meyer-Reil, L.-A. *Mikrobiologie des Meeres* **2005**, Facultas Verlag, Wien.
- [14] ZoBell, C. E. *Marine Microbiology* **1946**, Waltham Verlag, Massachusetts.
- [15] Meyer-Reil, L.-A.; Köster, M. *Mikrobiologie des Meeresbodens* **1993**, Fischer Verlag, Jena.
- [16] Rheinheimer, G. *Mikrobiologie der Gewässer* **1985**, Fischer Verlag, Jena.
- [17] Ehrlich, H. L. *Geomicrobiology* **1990**, Dekker Verlag, New York.
- [18] [www.fh-oow.de/forschung/img/schweiners\\_mbc2003.pdf](http://www.fh-oow.de/forschung/img/schweiners_mbc2003.pdf), *Bericht von der 6. Internationalen Marine Biotechnology Conference* **2003**.
- [19] [www.semmelweis.com/sanumpost/50/meer.pdf](http://www.semmelweis.com/sanumpost/50/meer.pdf), *Das Meer und seine hilfreichen Mikroorganismen* **2000**, 50, SANUM Post.
- [20] Böröczky, K. *Chromatographic analysis of large numbers of marine bacterial extracts and the venom of the spider Cupiennius salei* **Dezember 2004**, Dissertation.
- [21] Allgaier, M.; Uphoff, H.; Wagner-Döbler, I. *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, 69, 5051-5059.
- [22] Li, S.; Xiao, X.; Yin, X.; Wang, F. *Extremophiles* **2006**, 10, 461-467.

- [23] Bai, Y.; Yang, D.; Wang, J.; Xu, S.; Wang, X.; An, L. *Res. Microbiol.* **2006**, 8, 741-751.
- [24] Nakayama, N.; Okabe, A.; Toyota, K.; Kimura, M.; Asakawa, S. *J. Plant Nutr. Soil Sci.* **2006**, 52, 305-312.
- [25] Elshahed, M. S.; Senko, J. M.; Najjar, F. Z.; Kenton, S. M.; Roe, B. A.; Dewers, T. A.; Spear, J. R.; Krumholz, L. R. *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, 69, 5609-5621.
- [26] Liu, Y.; Jao, T.; Jiao, N.; Kang, S.; Zeng, Y.; Huang, S. *Microbiol. Lett.* **2006**, 265, 98-105.
- [27] Van der Meulen, H. J.; Harder, W.; Veldkamp, H. *Antonie Van Leeuwenhoek* **1974**, 40, 329-346.
- [28] Arakawa, S.; Sato, T.; Sato, R.; Zhang, J.; Gamo, T.; Tsunogai, U.; Hirota, A.; Yoshida, Y.; Usami, R.; Inakagi, F.; Kato, C. *Extremophiles* **2006**, 10, 311-319.
- [29] Kim, J.-S.; Dungan, R. S.; Kwon, S.-W.; Weon, H.-Y. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, 22, 1267-1273.
- [30] Schmitt-Wagner, D.; Friedrich, M. W.; Wagner, B.; Brune, A. *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, 69, 6007-6017.
- [31] Snell-Castron, R.; Godon, J.-J.; Delegenès, J.-P.; Dabert, P. *Microbiol. Ecol.* **2005**, 52, 229-242.
- [32] Donachie, S. P.; Bowman, J. P.; Alam, M. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2004**, 54, 935-940.
- [33] Bortels, H. *Arch. Mikrobiol.* **1956**, 25, 226-245.
- [34] Hagström, A.; Pinhassi, J.; Zweifel, U. L. *Aquat. Microb. Ecol.* **2000**, 21, 231-244.
- [35] Baron, S. *J. Med. Microbiol.* **1996**, 4. Aufl., Menlo Park CA.
- [36] Liebert, C. A.; Hood, M. A.; Deck, F. H.; Bishop, K.; Flaherty, D. K. *Appl. Environ. Microbiol.* **1984**, 48, 936-943.
- [37] Andreae, M. O. *Mar. Chem.* **1990**, 30, 1-29.
- [38] Nriagu, J. O.; Holdway, D. A.; Coker, R. D. *Science* **1987**, 237, 1189-1192.
- [39] Bates, T. S.; Charlson, R. J.; Gammon, R. H. *Nature* **1987**, 329, 319-321.
- [40] Charlson, R. J.; Lovelock, J. E.; Andreae, M. O.; Warren, S. G. *Nature* **1987**, 326, 655-661.
- [41] Andreae, M. O.; Crutzen, P. J. *Science* **1997**, 276, 1052-1058.
- [42] Yu, T.-H.; Wu, C.-M.; Liou, Y.-C. *J. Agric. Food Chem.* **1989**, 37, 725-730.
- [43] Lanzotti, V. *J. Chromat. A* **2006**, 1112, 3-22.
- [44] Weimer, B.; Seefeldt, K.; Dias, B. *Antonie Van Leeuwenhoek* **1999**, 76, 247-261.

- [45] Goniak, O. J.; Noble, A. C. *Am. J. Enol. Vitic.* **1987**, 38, 223-227.
- [46] Allen, C.; Parks, O. W. *J. Dairy Sci.* **1975**, 58, 1609-1611.
- [47] Bailey, S. D.; Bazinet, M. L.; Discroll, J. L.; McCarthy, A. I. *J. Food Sci.* **1961**, 26, 163-170.
- [48] Chin, H.-W.; Lindsay, R. C. *J. Food Sci.* **1993**, 58, 835-839.
- [49] Forney, C. F.; Mattheis, J. P.; Austin, R. K. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 2257-2259.
- [50] Maruyama, F. T. *J. Food Sci.* **1970**, 35, 540-543.
- [51] Ehrlich, H. L. *Geomicrobiology* **1990**, Marcel Dekker, New York.
- [52] Dietrich, G.; Kalle, K.; Krauss, W.; Siedler, G. *Allgemeine Meereskunde* **1975**, Borntraeger, Berlin.
- [53] Schulz, S.; Dickschat, J. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 4, 814-842.
- [54] Betina, V. *Bioactive Secondary Metabolites* **1994**, Elsevier Science, Amsterdam.
- [55] Meyer-Reil, L.-A. *Mikrobiologie des Meeres* **2005**, Facultas, Wien.
- [56] Mieloszynski, J. K.; Aberkane, O.; Paquer, D. *Sulfur Lett.* **1989**, 9, 17-21.
- [57] Holzmann, G.; Susilo, R.; Gmelin, R. *Org. Mass. Spec.* **1982**, 17, 165-172.
- [58] Zhang, J.-X.; Ni, J.; Ren, X.-J.; Sun, L.; Zhang, Z.-B.; Wang, Z.-W. *Chem. Senses* **2003**, 28, 381-388.
- [59] Zhang, J.-X.; Sun, L.; Zhang, Z.-B.; Wang, Z.-W.; Chen, Y.; Wang, R. *J. Chem. Ecol.* **2002**, 28, 1287-1297.
- [60] Dubs, P.; Joho, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1404-1406.
- [61] Ritzau, M.; Keller, M.; Wessels, P.; Stetter, K. O.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 871-876.
- [62] Kruse, H.-P.; Anger, H. *J. Prakt. Chem.* **1981**, 323, 169-173.
- [63] Kawai, T.; Ishida, Y. *J. Agric. Food Chem.* **1989**, 37, 1026-1031.
- [64] Zhang, Y.; Ho, C.-T. *J. Agric. Food Chem.* **1989**, 37, 1016-1020.
- [65] Hwang, S.-S.; Carlin, J. T.; Bao, Y.; Hartmann, G. J.; Ho, C.-T. *J. Agric. Food Chem.* **1986**, 34, 538-542.
- [66] Vernin, G.; Boniface, C.; Metzger, J.; Obretenov, T.; Kantasubrata, J.; Siouffi, A. M., Larice, J. L.; Fraisse, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 681-694.
- [67] Moureu, H.; Dodé, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1937**, 4, 289-290.
- [68] Stevens, H. P. *J. Chem. Soc.* **1902**, 81, 79-81.
- [69] Johnson, T. B.; Sprague, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1348-1352.
- [70] Yamasaki, T. *Chem. Abstr.* **1957**, 13, 53-62.

- [71] Truce, W. E.; Abraham, D. J. *J. Org. Chem.* **1962**, 28, 964-967.
- [72] Cram, D. J.; Trepka, R. D.; Janika, P. *St. J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2749-2759.
- [73] Snyder, H. R.; Stewart, J. M.; Ziegler, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2672-2674.
- [74] Van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3444-3448.
- [75] Takeuchi, H.; Nakajima, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2441-2446.
- [76] Mühlstädt, M.; Schneider, P.; Martinetz, D. *J. Prakt. Chem.* **1973**, 315, 929-934.
- [77] Mueller, W. H. *Angew. Chem.* **1969**, 81, 475-484.
- [78] Sauve, A. A.; Groves, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4770-4778.
- [79] McAllan, D. T.; Cullum, T. V.; Dean, R. A.; Fidler, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3627-3632.
- [80] Bartlett, P. D.; Ghosh, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4937-4934.
- [81] Friebolin, H. *Ein- und Zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [82] Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4537-4547.
- [83] Ditchfield, R. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 5688-5591.
- [84] Merck Molecular Force Field, *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 490-514.
- [85] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652.
- [86] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision C.02*, Wallingford CT, **2004**.
- [87] Mohamadi, F.; Richard, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *Comput. Chem.* **1990**, 11, 440-467.



- [88] Anderson, J. E. *Chem. Comm.* **1996**, 93-95.
- [89] Sobik, P.; Grunenberg, J.; Böröczky, K.; Laatsch, H.; Wagner-Döbler, I.; Schulz, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3776-3782.
- [90] Chin, H.-W.; Lindsay, R. C. *Food Chem.* **1994**, 49, 387-392.
- [91] Gerard, W. F.; Degen, P. J.; Anet, F. A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4792-4793.
- [92] Gerard, W. F.; Degen, P. J.; Anet, F. A. L. *Acta Crystal. B* **1973**, 29, 1815-1822.
- [93] Chatani, Y.; Uchida, T.; Tadokoro, H.; Hayashi, K.; Nishii, M.; Okamura, S. *J. Macromol. Sci.* **1968**, B2, 567-590.
- [94] Heydenreich, M.; Koch, A.; Ristau, T.; Knoll, S.; Heinicke, J.; Sieler, J.; Niemitz, M.; Mühlstädt, M.; Kleinpeter, E. *Struct. Chem.* **1998**, 9, 139-148.
- [95] Kabuss, S.; Lüttringhaus, A.; Friebolin, H.; Mecke, R. *Z. Naturforsch.* **1966**, 21b, 320-324.
- [96] Kobayashi, S.; Morita, K. *Tetr. Lett.* **1966**, 7, 573-577.
- [97] Kobayashi, S.; Morita, K. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1967**, 15, 988-993.
- [98] Wratten, S. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2465-2467.
- [99] Kubec, R.; Velisek, J.; Dolezal, M.; Kubelka, V. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3580-3585.
- [100] Umanskaya, O. I.; Abadzheva, R. N.; Yaniv, A. A. *Neftyanaya i Gazovaya Promyshlennost* **1984**, 2, 52-53.
- [101] Rushdi, A. I.; Simoneit, B. R. T. *Astrobiology* **2005**, 5, 749-768.
- [102] Holm, N. G.; Hennes, R. J.-C. *Orig. Life Evol. Biosph.* **1992**, 22, 15-31.
- [103] Dickschat, J. S.; Wenzel, S. C.; Bode, H. B.; Müller, R.; Schulz, S. *Chem. BioChem.* **2004**, 5, 778-787.
- [104] Dickschat, J. S.; Helmke, E.; Schulz, S. *Chem. Biodiv.* **2005**, 2, 318-353.
- [105] Duffossè, L.; Mabon, P.; Binet, A. *J. Dairy Sci.* **2001**, 84, 354-360.
- [106] Jankowski, G. J.; ZoBell, C. E. *J. Bacteriol.* **1944**, 47, 477-478.
- [107] Madigan, M. T.; Martinko, J. M.; Parker, J. *Brock Mikrobiologie* **2003**, 2. korrigierter Nachdruck, Spektrum Verlag, Heidelberg.
- [108] Blumenberg, M.; Krüger, M.; Nauhaus, K.; Talbot, H. M.; Oppermann, B. I.; Seifert, R.; Pape, T.; Michaelis, W. *Environ. Microbiol.* **2006**, 8(7), 1220-1227.
- [109] Härtner, T.; Straub, K. L.; Kannenberg, E. *Microbiol. Letters* **2005**, 243, 59-64.
- [110] Schulz, S. *Lipids* **2001**, 36, 637-647.
- [111] Wilcox, C.; Attygalle, A. B.; Svatos, A. *Anal. Chem.* **1994**, 66, 1696-1703.
- [112] Albro, P. W.; Huston, C. K. *J. Bacteriol.* **1964**, 88, 981-986.

- [113] Albro, P. W.; Dittmer, J. C. *Biochemistry* **1969**, 8, 394-404.
- [114] Albro, P. W.; Dittmer, J. C. *Biochemistry* **1969**, 8, 953-959.
- [115] Albro, P. W.; Dittmer, J. C. *Biochemistry* **1969**, 8, 1913-1918.
- [116] Albro, P. W.; Dittmer, J. C. *Lipids* **1969**, 5, 320-325.
- [117] Albro, P. W.; Dittmer, J. C. *Biochemistry* **1969**, 8, 3317-3324.
- [118] Albro, P. W.; Dittmer, J. C.; Meehan, D. T. *Biochemistry* **1970**, 9, 1893-1898.
- [119] Albro, P. W. *J. Bacteriol.* **1971**, 108, 213-218.
- [120] Morgan, E. D. *Biosynthesis in insects* **2004**, The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- [121] Bode, H. B.; Dickschat, J. S.; Kroppenstedt, R. M.; Schulz, S.; Muller, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 532-533.
- [122] O'Hagan, D. *The Polyketide Metabolites* **1991**, Ellis Horwood Ltd., London.
- [123] Blomquist, G. J. ; Chu, A. J. ; Nelson, J. H. ; Pomonis, J. G. *Arch. Biochem. Biophys.* **1980**, 204, 648-650.
- [124] Dwyer, L. A.; Blomquist, G. J.; Nelson, J. H.; Pomonis, J. G. *Biochim. Biophys. Acta* **1981**, 663, 536-544.
- [125] Jackson, L. L.; Blomquist, G. J. *In Chemistry and Biochemistry of Natural Waxes* **1976**, Elsevier, Amsterdam.
- [126] Lockley, K. H. *Comp. Biochem. Physiol.* **1980**, 65, 457-462.
- [127] Nelson, D. R. *Adv. Insect Physiol.* **1978**, 13, 1-33.
- [128] Roelofs, W. L.; Carde, R. T. *Science* **1971**, 171, 684-686.
- [129] Vinson, S. B.; Jones, R. L.; Sonnet, P. E.; Bierl, B. A.; Beroza, M. *Entomol. Exp. Appl.* **1975**, 18, 443-450.
- [130] Blum, M. S. *Chemical Defenses of Arthropods* **1981**, Academic Press, New York.
- [131] Ritter, F. J. *Chemical Ecology: Odour Communication in Animals* **1979**, Elsevier, Amsterdam.
- [132] Houseman, M. R. *Silverfish and Firebrats* **2007**, University of Missouri-Columbia, <http://extension.missouri.edu/explorepdf/agguides/pests/g07376.pdf>
- [133] Treves, D. S.; Martin, M. M. *J. Chem. Ecol.* **1994**, 20, 2003-2020.
- [134] Hase, A. *Anzeiger für Schädlingskunde* **1938**, Heft 4.
- [135] Spivakovskii, G. I.; Tishchenko, A. I.; Zaslavskii, I. I.; Wulfson, N. S. *J. Chromatogr.* **1977**, 144, 1-16.
- [136] Kissin, Y. V.; Feulmer, G. P.; Payne, W. B. *J. Chromatogr. Sci.* **1986**, 24, 164-169.
- [137] Pomonis, J. G.; Hakk, H.; Fatland, C. L. *J. Chem. Ecol.* **1989**, 15, 2319-2333.

- [138] Belligham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 22, 285-296.
- [139] Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399-402.
- [140] Kim, S.; Hatori, M.; Ojika, M.; Sakagami, Y.; Marumo, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1975-1982.
- [141] Gitterman, A.; Parry, R. J.; Dufrense, R. F.; Sternbach, D. D.; Cabelli, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2074-2081.
- [142] Brückner, R. *Reaktionsmechanismen* **2004**, 3. Auflage, Spektrum Verlag, Heidelberg.
- [143] Schulz, S.; Arsene, C.; Tauber, M.; McNeil, J. N. *Phytochemistry* **2000**, 54, 325-336.
- [144] Reschke, J. *Chemische Kommunikation beim Offenfischchen Thermobia domestica (Zygentoma)* **Feb. 2008**, Diplomarbeit, Universität Ulm.
- [145] Beament, J. W.; Noble-Nesbitt, J.; Watson, J. A. L. *J. Exp. Biol.* **1964**, 41, 323-330.
- [146] Sturm, H. *Braunschw. Naturk. Schr.* **1987**, 2, 693-711.
- [147] Tremblay, M. N.; Gries, G. *Chemoecology* **2003**, 13, 21-26.
- [148] Schulz, S.; Fuhlendorff, J.; Steidle, J. L. M.; Collatz, J.; Franz, J.-T. *Chem. Biochem.* **2004**, 5, 1500-1507.
- [149] Rasmussen, L. E. L.; Lazar, J.; Greenwood, D. R. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, 31, 137-141.
- [150] Carlson, D. A.; Langley, P. A.; Huyton, P. *Science* **1978**, 201, 750-753.
- [151] Conner, W. E.; Eisner, T.; Vander Meer, R. K.; Guerrero, A.; Ghiringelli, D.; Meinwald, J. *Behav. Ecol. Sociobiol.* **1980**, 7, 55-63.
- [152] Plaga, W.; Stamm, I.; Schairer, H. U. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, 95, 11263-11267.
- [153] Hull, W. E.; Berkessel, A.; Plaga, W. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, 95, 11268-11273.
- [154] Weining, S.; Hecht, H.-J.; Mahmud, T.; Müller, R. *Chem. Biol.* **2003**, 10, 939-952.
- [155] Beyer, S.; Kunze, B.; Silakowski, B.; Müller, R. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1445, 185-195.
- [156] Menozzi, G.; Merello, L.; Fossa, P.; Schenone, S.; Ranise, A.; Mosti, L.; Bondavalli, F.; Loddo, R.; Murgioni, C.; Mascia, V.; La Colla, P.; Tamburini, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5465-5483.
- [157] Dickens, J. P.; Ellames, G. J.; Hare, N. J.; Lawson, K. R.; McKay, W. R.; Metters, A. P.; Meyers, P. L.; Pope, A. M. S.; Upton, R. M. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2356-2360.
- [158] Jones, J. B.; Young, J. M. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1566-1573.
- [159] Honda, K.; Nishijima, Y. *J. Pharm. Sci.* **1981**, 70, 98-99.
- [160] Griffith, R. K.; DiPietro, R. A. *Synth. Comm.* **1986**, 16, 1761-1770.
- [161] Richards, J. J.; Melander, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5191-5193.

- [162] Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 97, 891-892.
- [163] Dickens, J. P.; Dyer, R. L.; Hamill, B. J.; Harrow, T. A. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1781-1786.
- [164] Autorenkollektiv *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum* **1999**, 20. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim.
- [165] Trost, B. M.; Caldwell, C. G.; Murayama, E.; Heissler, D. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3252-3265.
- [166] Komba, S.; Meldal, M.; Werdelin, O.; Jensen, T.; Bock, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 4, 415-419.
- [167] Losse, G.; Krychowski, U. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 44, 4121-4124.
- [168] Schwarz, M.; Graminski, G. F.; Waters, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 260-263.
- [169] Bedel, O.; Haudrechy, A.; Langlois, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 18, 3813-3819.
- [170] Wang, J. X.; Hart, S. A.; Xu, B.; Mason, M. D.; Goodell, J. R.; Etzkorn, F. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2343-2349.
- [171] Francais, A.; Bedel, O.; Picoul, W.; Meddour, A.; Courtieu, J.; Haudrechy, A. *Tetra. Asym.* **2005**, 16, 1141-1155.
- [172] Iizuka, K.; Akahane, K.; Momose, D.; Nakazawa, M. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1139-1148.
- [173] Bruice, T. C.; Sturtevant, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2860-2870.
- [174] Tomko, R.; Overberger, C. G. *J. Poly. Sci.* **1985**, 23, 265-277.
- [175] Chou, C.-H.; Chu, L.-T.; Chen, I.-Y.; Wu, B.-J. *Heterocycles* **2008**, 75, 577-582.
- [176] Jacyno, J. M.; Montemurro, N.; Bates, A. D.; Cutler, H. G. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 1166-1168.
- [177] Matsuo, A.; Nakayama, M.; Sato, S.; Nakamoto, T.; Uto, S.; Hayashi, S. *Cell. Mol. Life Sci.* **1974**, 30, 321-322.
- [178] Asakawa, Y.; Ishida, T.; Toyota, M.; Takemoto, T. *Xenobiotica* **1986**, 16, 753-767.
- [179] Ishida, T. *Chem. Biodiv.* **2005**, 2, 569-590.
- [180] Hölscher, D.; Reichert, M.; Görls, H.; Ohlenschläger, O.; Bringmann, G.; Schneider, B. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1614-1617.
- [181] Del Río, C. J.; Jiménez-Barbero, J.; Chávez, M. I.; Politi, M.; Gutiérrez, A. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 8744-8748.
- [182] Perpelescu, M.; Kobayashi, J.; Furuta, M.; Ito, Y.; Izuta, S.; Takemura, M.; Suzuki, M.; Yoshida, S. *Biochemistry* **2002**, 41, 7610-7616.

- [183] Socrates, G. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies* **2001**, 3. Auflage, Wiley, West Sussex.
- [184] Perrin, D. D.; Armaregon, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals* **1980**, 2. Auflage, Pergamon Press, Oxford.
- [185] Stritzke, K. *Sauerstoffheterozyklen und Amide aus tropischen Schmetterlingen und marinen Streptomyceten* **März 2003**, Dissertation.

## 10 Appendix

### 10.1 Inhaltsstoffe ausgewählter Bakterienextrakte

**Tabelle A-1:** Inhaltsstoffe ausgewählter Extrakte (\* = in Spuren enthalten; \*\* = deutliche Signale im GC; \*\*\* = eine der Hauptkomponenten).

Inhaltsstoffe	RI	BIO137	HKI-136 L	HKI-1352	MRS4	Nos. Commun	Nos. Linkia	Ank132 1	PF 3121-2a	B8187	B8480 HY1+2	B7727	Ank5	DL491c	DL491b	MAB621F1	ISBG5A	Hel59
3-Methylbutansäure (97)	<i>a</i>	**																
2-Methylbutansäure (96)	<i>a</i>	**																
2-Methyl-1,2-propandithiol (8)	<i>a</i>	*																
3-Methylbutensäure	<i>a</i>	*																
unbekannte Verbindung	<i>a</i>																	
2-Hydroxypropansäure (98)	<i>a</i>													*	*			
Cyclohexanol	<i>a</i>													*				
3-Hydroxyhexansäure	1296													*				
Phenyllessigsäure (101)	1301											***						**
2-Chloro-5-methyl-phenol	1304		*															
Fumarsäure	1347													*				
2-Hydroxyheptansäure (99)	1352													**	*			
unbekannte Verbindung	1356														*			
C10-Aldehyd (ungesättigt) <sup>b</sup>	1373													*				
unbekannte Verbindung	1385													*				
unbekannte Verbindung	1387													*				
unbekannte Verbindung	1389														*			
unbekannte Verbindung	1393						*							*				
unbekannte Verbindung	1393													*				
β-Element (111)	1395															*		
unbekannte Hydroxysäure	1406													*				
unbekannte Verbindung (123)	1431																	*
Geosmin (115)	1431											*						
(-)-β-Cubeben (24)	1438															*		
4,5-Dehydro-isolongifolen (113)	1441																*	
unbekannte Verbindung (124)	1442																	**
5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian (7)	1443	*																
unbekannte Verbindung	1443													*				
unbekannte Verbindung (123a)	1449																	*
6,10-Dimethyl-5,9-undecadien-2-on (109)	1457	*																
3-Tridecanon	1459	*																
unbekannte Verbindung (124a)	1462																	**
3-Hydroxyoctansäure (100)	1462													**	*			
δ-Guaïen (112)	1465															*		
3-Tridecanol	1470	*																
Heptandisäure	1472													*	**			
unbekannte Verbindung	1480													*				
Germacren-D (22)	1491															*		
2-Aminobenzoessäure (103)	1493		*	*														
C12-Säure-methylester <sup>b</sup>	1494												*					
3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3)	1499	**																

## Appendix

**Fortsetzung Tabelle A-1:** Inhaltstoffe ausgewählter Extrakte (\* = in Spuren enthalten; \*\* = deutliche Signale im GC; \*\*\* = eine der Hauptkomponenten).

Inhaltsstoffe	RI	BIO137	HK1-136 L	HK1-1352	MRS4	Nos. Commun	Nos. Linkia	Ank132 I	PF 3121-2a	B8187	B8480 HY1+2	B7727	Ank5	DL491c	DL491b	MAB621FI	ISBG5A	Hel59
3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>4</b> )	1499	**																
unbekannte Verbindung	1500													*				
C11-Säure <sup>b</sup>	1517											*	*		*			
N-(2-Phenylethyl)-formamid ( <b>105</b> )	1524	***																
C11-Säure <sup>b</sup>	1524											*	*					
unbekannte Hydroxysäure	1530													*				
C11-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1534										*	*	*		*			
3-Decanol (TMS)	1538								*									
unbekannte Verbindung	1540														**			
unbekannte Verbindung	1543											**						
N-(2-Phenylethyl)-acetamid ( <b>106</b> )	1544	***																
unbekannte Verbindung	1544												*					
4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan ( <b>2</b> )	1548	*																
C8-Disäure <sup>b</sup>	1550													*	*			
C12-Säure-ethylester <sup>b</sup>	1563														*			
unbekannte Verbindung	1570														**			
2-Tetradecanon	1572								*									
unbekannte Verbindung	1578													**				
C8-Disäure <sup>b</sup>	1579													*	**			
C13-Säure-methylester <sup>b</sup>	1589								*									
unbekannte Verbindung	1591																*	
unbekannte Verbindung	1594												*					
C13-Säure-methylester <sup>b</sup>	1597								*						*			
unbekannte Verbindung	1607														**			
C12-Säure <sup>b</sup>	1614							*		*	**	**	*	*	*			
unbekannte Verbindung	1621													*				
unbekannte Verbindung	1623													*				
C12-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1627											*		*	*			
unbekannte Verbindung	1640												*					
C12-Säure <sup>b</sup>	1651							*			*	*	**		*			
Acetyl-L-arginine	1655		**															
Murolol	1659														**			
C13-Säure-ethylester <sup>b</sup>	1663							*					*					
2-Pentadecanon	1670																*	
Triallylisocyanurat	1676						*											
unbekannte Verbindung	1678														*			
unbekannte Verbindung	1681												*					
unbekannte Verbindung	1685										**							
cyc(Alanin / Prolin)	1689			*														
C14-Säure-methylester <sup>b</sup>	1690								*					*		*	**	
C8-Disäure <sup>b</sup>	1692													*	**			
C14-Säure-ethylester <sup>b</sup>	1698								*								*	
unbekannte Verbindung	1700									*								
unbekannte Hydroxysäure	1702													*				
Cyclocoloronon ( <b>116</b> )	1710										**						***	
C13-Säure <sup>b</sup>	1712							*			*	*	*	*	**			
unbekannte Verbindung	1719													*				

**Fortsetzung Tabelle A-1:** Inhaltstoffe ausgewählter Extrakte (\* = in Spuren enthalten; \*\* = deutliche Signale im GC; \*\*\* = eine der Hauptkomponenten).

Inhaltsstoffe	RI	BIO137	HK1-136 L	HK1-1352	MRS4	Nos. Commun	Nos. Linkia	Ank132 I	PF 3121-2a	B8187	B8480 HY1+2	B7727	Ank5	DL491c	DL491b	MAB621F1	ISB5A	Hel59
unbekannte Verbindung	1724														*			
C14-Säure-methylester <sup>b</sup>	1727								*								*	
<i>N</i> -Acetyl-anthranilsäure (O-TMS) ( <b>104</b> )	1731		*	*														
C14-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1744							*					*	**	*			
unbekannte Verbindung	1745									*								
3-Methyl- <i>N</i> -phenethylbutyramid ( <b>107</b> )	1747	**																
C13-Säure <sup>b</sup>	1749							*		*	**	**	*		**			
C14-Säure-methylester <sup>b</sup>	1757								*				*		*			
Tetradecanol	1759														*			
C14-Säure-ethylester <sup>b</sup>	1762													*			*	
3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan ( <b>6</b> )	1763	**																
unbekannte Verbindung	1763														*			
2-Hexadecanon	1771								*								*	
3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan ( <b>5</b> )	1773	**																
<i>D</i> -Fructose	1783		**	*														
2,3,6-Trimethyl-1,4-naphthalendion	1788				*													
C14-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1788												*					
C15-Säuremethylester <sup>b</sup>	1789	**							**				*	*		**	**	
Nonandisäure	1790													**	**			
1,4-Diaza-2,5-dioxobicyclo[4.3.0]nonan	1797		*	**														
C15-Säuremethylester <sup>b</sup>	1800					*			***				*	*		**	**	**
C14-Säure <sup>b</sup>	1810					*				**	**	*	*		**		*	
4-Phenyl-phenol	1812									*								
C15-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	1815							*				*						
Unbekannte Verbindung	1823																*	
C14-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1826													*				
C15-Säure-methylester <sup>b</sup>	1833							*						*		**	*	*
Neophytadien	1836					**	*											
C14-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1836												*	*				
C15-Säure <sup>b</sup>	1845					*		*		*	**	*	**	*	*			*
6,10,14-Trimethyl-2-pentadecanon ( <b>110</b> )	1846			**														
C14-Säure <sup>b</sup>	1849							*		**	**	**	*	*	*		*	
C15-Säure-ethylester <sup>b</sup>	1858	**							*							*	*	
<i>N</i> -Acetyltyramin ( <b>108</b> )	1859			**														
Glucose	1864		*															
C15-Säure-ethylester <sup>b</sup>	1866							*	*									
unbekannte Verbindung	1867									**								
cyc(pro-val)	1868	***	*	*														*
unbekannte Verbindung	1872																**	
C16-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	1876											*				*		
C16-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	1891			*				*			*	*				**	**	
cyc(pro-val)	1894	***																
2-Heptadecanon	1908				*													
C15-Säure <sup>b</sup>	1908		*	**	*	*				*	**	*	*		*			***
C16-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	1915							*								**	*	
C15-Säure <sup>b</sup>	1921							**			*	**	*	*			*	
unbekannte Verbindung	1921											**		*			*	***



**Fortsetzung Tabelle A-1:** Inhaltstoffe ausgewählter Extrakte (\* = in Spuren enthalten; \*\* = deutliche Signale im GC; \*\*\* = eine der Hauptkomponenten).

Inhaltsstoffe	RI	BIO137	HK1-136 L	HK1-1352	MRS4	Nos. Commun	Nos. Linkia	Ank132 I	PF 3121-2a	B8187	B8480 HY1+2	B7727	Ank5	DL491c	DL491b	MAB621FI	ISBG5A	Hel59
4-Chloro-2-(phenylmethyl)-phenol	1925	*	*															
C17-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	1930							*										
C15-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1931										*		*		*			
D-Glucopyranose	1932		*															
C16-Säure-methylester <sup>b</sup>	1933										*						**	
C16-Säure <sup>b</sup>	1936					**		**		**	*	***	*	*	**			**
C15-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1938							*			*		*	*	*			
C15-Säure <sup>b</sup>	1947							*		*	**	**	**	*	**			
Cembren (114)	1953															**		
Hexadecanol	1955																*	
unbekannte Verbindung	1959									*								
unbekannte Verbindung	1959							*										
cyc(Ile-Pro)	1960	***																
C16-Säure-ethylester <sup>b</sup>	1962							*								**	*	
C17-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	1973							*								*		
cyc(Leu-Pro)	1977	**	*	*														
C17-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	1981							*								*		
C16-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1983			*		*	*	**		*	**	**						
cyc(gly/pro)	1984		*	*														
Unbekannte Verbindung	1985							**										
C16-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	1987							*			*	**	*	*	*			
Unbekannte Verbindung	1991																*	
C17-Säure-methylester <sup>b</sup>	1995															**	*	
C17-Säure-ethylester <sup>b</sup>	2002							*								**	**	
C16-Säure <sup>b</sup>	2003		**	**	*		**			**	***	***	**	**	*			
C17-Säure-methylester <sup>b</sup>	2007															**	**	
C18-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	2021							*									*	
C17-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2028							**					*	*	*			
Unbekannte Verbindung	2033																*	
C17-Säure-methylester <sup>b</sup>	2035							*								*		
Epimanonyloxid	2036																*	
C16-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2038										*	*	*	*	*			
C16-Säure <sup>b</sup>	2044							**		**	**	**	**	***	**		*	
unbekannte Verbindung	2055																*	
C17-Säure-ethylester <sup>b</sup>	2062							*								**		
C16-Säure <sup>b</sup>	2067							***		**	**	***	*		*			
C17-Säure-ethylester <sup>b</sup>	2072							*										
C17-Säure <sup>b</sup>	2084							***		*	**	**	**	**	**			
C17-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2087							*			*	*		*				
C17-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2096							*			*	*	*	*	*			
C18-Säure-methylester <sup>b</sup>	2097							*										
Heneicosan	2100															*		
C17-Säure <sup>b</sup>	2102		*	*				**		*	**	**	*	*	*			
C18-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	2103							*					*	*	*	**	**	
C17-Säure <sup>b</sup>	2111							***		**	**	**						
C18-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	2115							*				*						
C17-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2119							**		*	**	**	*	*	*			

## Appendix

**Fortsetzung Tabelle A-1:** Inhaltstoffe ausgewählter Extrakte (\* = in Spuren enthalten; \*\* = deutliche Signale im GC; \*\*\* = eine der Hauptkomponenten).

Inhaltsstoffe	RI	BIO137	HK1-136 L	HK1-1352	MRS4	Nos. Commun	Nos. Linkia	Ank132 I	PF 3121-2a	B8187	B8480 HY1+2	B7727	Ank5	DL491c	DL491b	MAB621F1	ISBG5A	Hel59
C18-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	2119							*				*						
C17-Säure <sup>b</sup>	2128							**			**	**	*	*	*			
C18-Säure-methylester <sup>b</sup>	2135															*		
unbekannte Verbindung	2138																*	
C17-Säure <sup>b</sup>	2143							**		*	**	**		*	*			
C17-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2145										*	*	**	*				
Octadecanol	2149							**									*	
C18-Säure <sup>b</sup>	2153					*												
unbekannte Verbindung	2160																*	
C18-Säure-ethylester <sup>b</sup>	2162							*			*							
C18-Säure-ethylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	2169							*			*	*						
unbekannte Verbindung	2178																*	
unbekannte Verbindung	2183																*	
C18-Säure <sup>b</sup>	2185							**		*	**	**		*				
Docosan	2200															*	*	
C18-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2205		**			*		**		*	**	**	*		**			
unbekannte Verbindung	2209																*	
C18-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2210		*					**			*	**		*				
C19-Säure-methylester (ungesättigt) <sup>b</sup>	2220							*		*	**	**	*	*	*			
C18-Säure (ungesättigt) <sup>b</sup>	2223														*			
C18-Säure <sup>b</sup>	2236		*					*		*	**	*		*				
C19-Säure <sup>b</sup>	2275							*			*	*	*	*	*			
Tricosan	2300															*		
unbekannte Verbindung	2309																*	
unbekannte Verbindung	2316				*	*	**											
unbekannte Verbindung	2345																*	
unbekannte Verbindung	2357														*			
Methyl-8,11,13-abietatrien-18-oat	2363																*	
unbekannte Verbindung	2365														*			
unbekannte Verbindung	2381														*			
9-Octadecenamid (102)	2384	**																
unbekannte Verbindung	2396														*			
2,21-Dimethyl-12-tricosen	2397								*									
3,23-Dimethyl-12-tricosen	2407								*									
2,20-Dimethyl-10-henicosanon	2413								*									
2,19-Dimethyl-10-henicosanon	2422								*									
unbekannte Verbindung	2434																*	
unbekannte Verbindung	2440																*	
unbekannte Verbindung	2457																*	
2,23-Dimethyl-12-tetracosen	2487								*									
2,22-Dimethyl-12-tetrocosen	2497								**									
2,21-Dimethyl-11-docosanon	2504								*									
2,20-Dimethyl-11-docosanon	2514								*									
2,24-Dimethyl-12-pentacosen	2588								**									
2,23-Dimethyl-12-pentacosen	2599								**									
3,23-Dimethyl-12-pentacosen	2612								***									
2,21-Dimethyl-11-tricosanon	2618								**									

## Appendix

**Fortsetzung Tabelle A-1:** Inhaltstoffe ausgewählter Extrakte (\* = in Spuren enthalten; \*\* = deutliche Signale im GC; \*\*\* = eine der Hauptkomponenten).

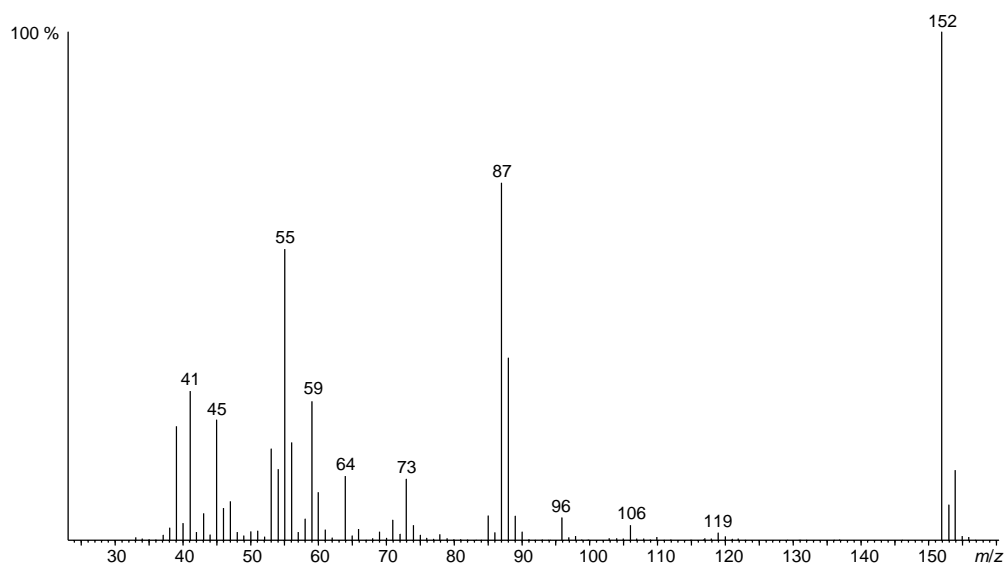
Inhaltsstoffe	RI	BIO137	HK1-136 L	HK1-1352	MRS4	Nos. Commun	Nos. Linkia	Ank132 I	PF 3121-2a	B8187	B8480 HY1+2	B7727	Ank5	DL491c	DL491b	MAB621F1	ISBG5A	Hel59
3,21-Dimethyl-11-tricosanon	2629								**									
Octahydrosqualen <sup>b</sup>	2672									*	*					**		
2,25-Dimethyl-13-hexacosen	2686								*									
2,24-Dimethyl-13-hexacosen	2700								***									
Hexahydrosqualen <sup>b</sup>	2701									*	*					**		
2,23-Dimethyl-12-tetracosanon	2706								*									
2,22-Dimethyl-12-tetracosanon	2717								*									
unbekannte Verbindung	2727								*									
Tetrahydrosqualen <sup>b</sup>	2738									**	*					**		
unbekannte Verbindung (117a)	2770																***	
Dihydrosqualen <sup>b</sup>	2774									**	*					**		
unbekannte Verbindung (117)	2780																**	
2,26-Dimethyl-13-heptacosen	2787								*									
cyc(pro/tyr)	2793			**														
2,25-Dimethyl-14-heptacosen	2801								**									
Bis-(2-ethylhexyl)-decandisäurediester	2804	**																
Squalen	2811		*		*					***	**					**		
unbekannte Verbindung	2811																*	
3,25-Dimethyl-13-heptacosen (26)	2815								***									
2,23-Dimethyl-12-pentacosanon	2822								**									
3,23-Dimethyl-12-pentacosanon	2829								**									
2,26-Dimethyl-14-octacosen	2893								*									
2,25-Dimethyl-13-hexacosanon	2906								*									
unbekannte Verbindung	2918			*														
2,24-Dimethyl-13-hexacosanon	2918								*									
unbekannte Verbindung (120)	2921		**															
Hexacosanol (TMS)	2934							*										
2,26-Dimethyl-14-heptacosanon	3007								*									
2,25-Dimethyl-14-heptacosanon	3020								*									
3,25-Dimethyl-14-heptacosanon	3031								**									
unbekannte Verbindung	3032						*											
unbekannte Verbindung	3058				*													
unbekannte Verbindung (127a)	3073			*														
unbekannte Verbindung	3076				*													
unbekannte Verbindung (119)	3084		***	**														
unbekannte Verbindung	3108				*													
unbekannte Verbindung (128a)	3110			*														
Vitamin E (TMS)	3132				**													
Octacosanol (TMS)	3132							*										
unbekannte Verbindung (127b)	3171			*														
unbekannte Verbindung (128b)	3222			*														
Solanesol	3310				*													
$\alpha$ -Neogammacer-22(29)-ene (25)	3364									**	**					***		
unbekannte Verbindung	3380				*													
verschiedene Glycerinester	<sup>c</sup>							***					*					

**Legende für Tabelle A-1:**

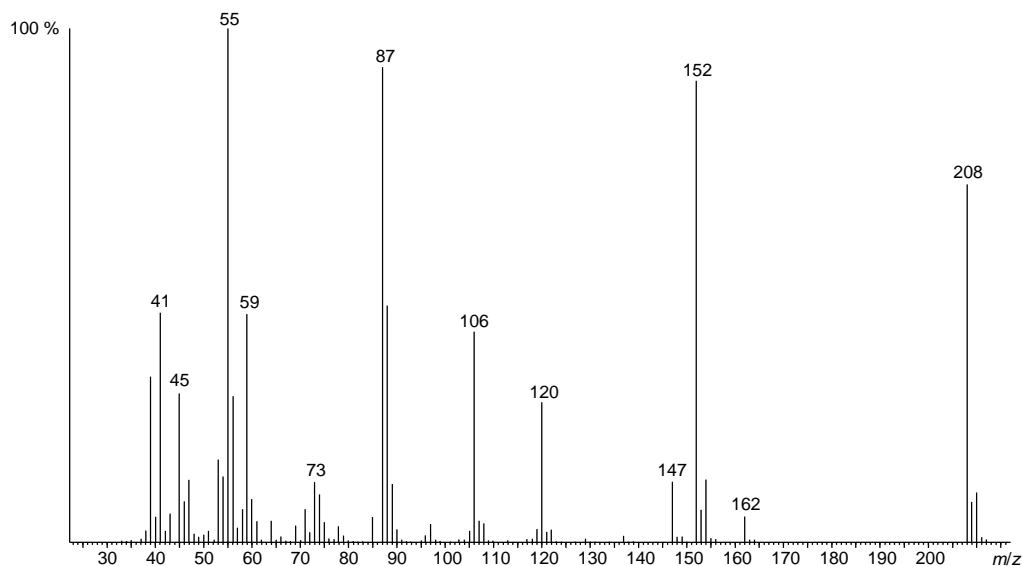
<sup>a</sup> = Retentionsindizes konnten nicht ermittelt werden.

<sup>b</sup> =  $C_n$  ( $n$  = Anzahl der Kohlenstoffatome in der Kette). Verzweigungen und/oder die Positionen der Unsatigungen wurden nicht ermittelt, da diese Verbindungen bereits hinreichend bekannt sind.

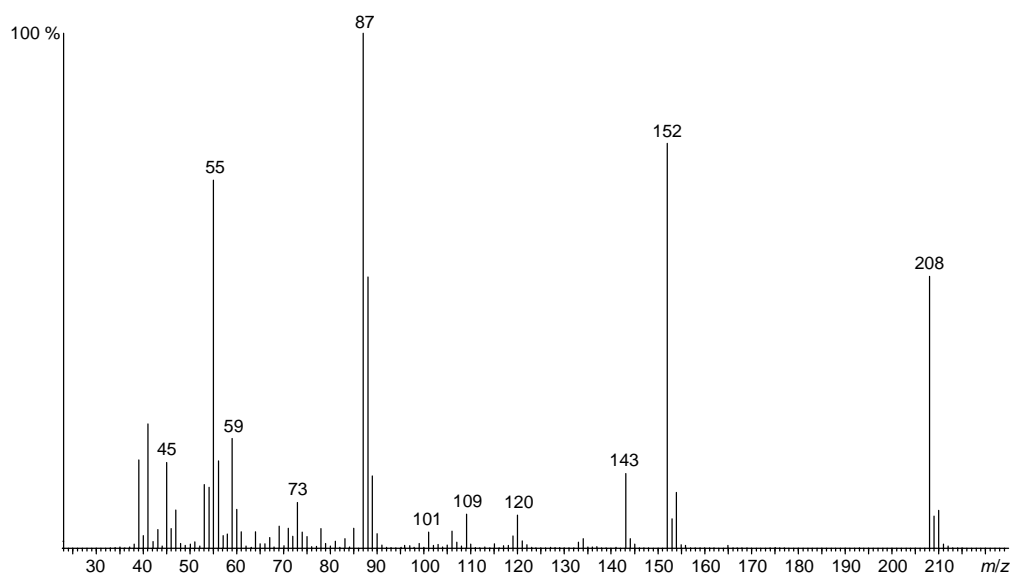
<sup>c</sup> = Einzelne Retentionsindizes wurden auf Grund der großen Anzahl nicht einzeln aufgeführt.

**10.2 Massenspektren**

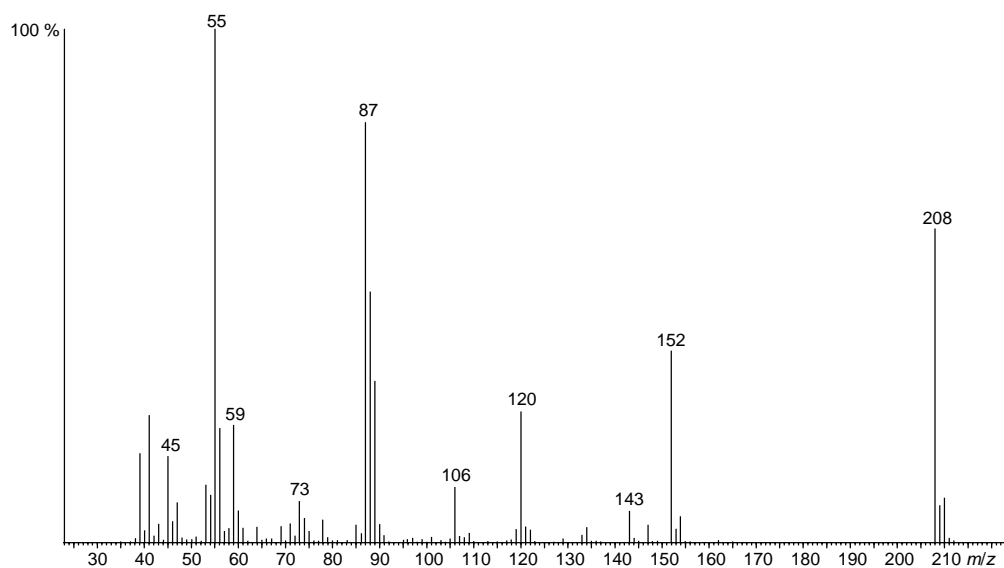
**Abb. 10-1:** Massenspektrum von 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan (1).



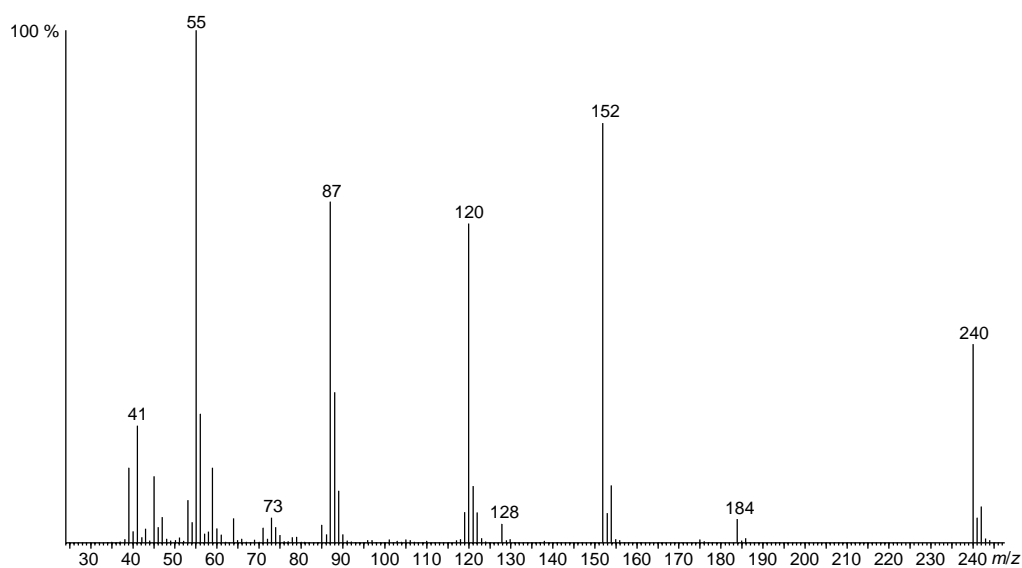
**Abb. 10-2:** Massenspektrum von 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (2).



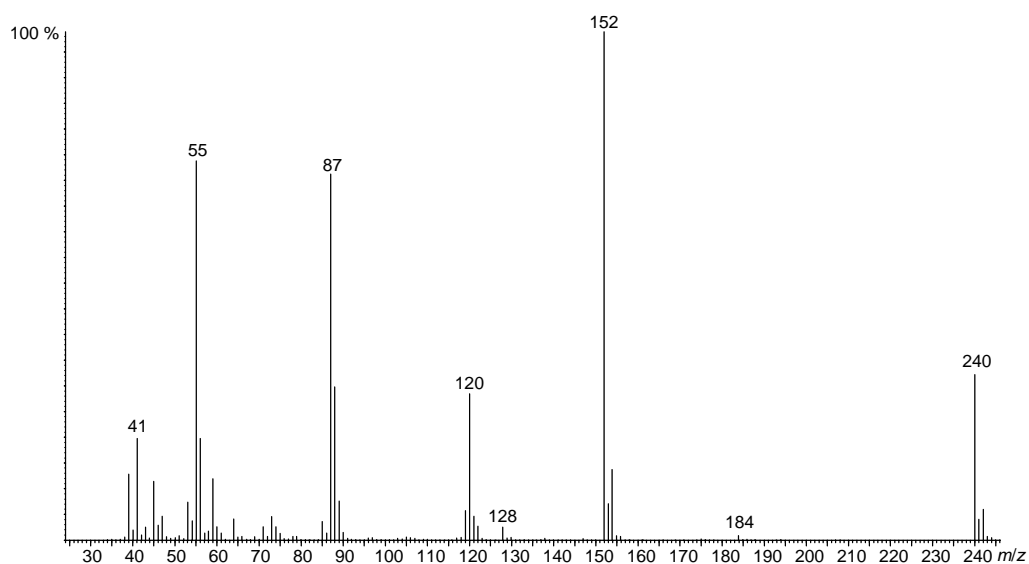
**Abb. 10-3:** Massenspektrum von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (3).



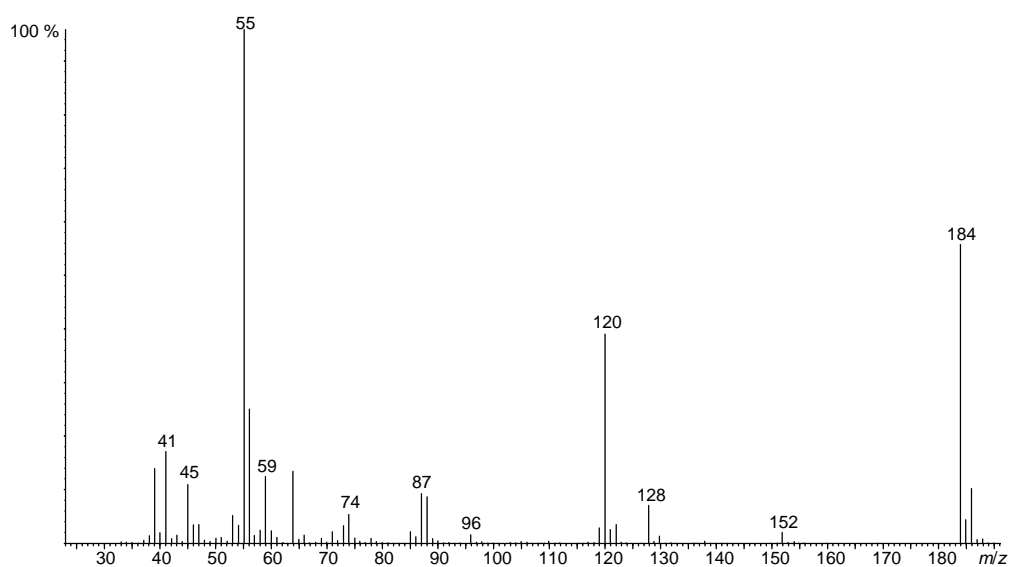
**Abb. 10-4:** Massenspektrum von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (4).



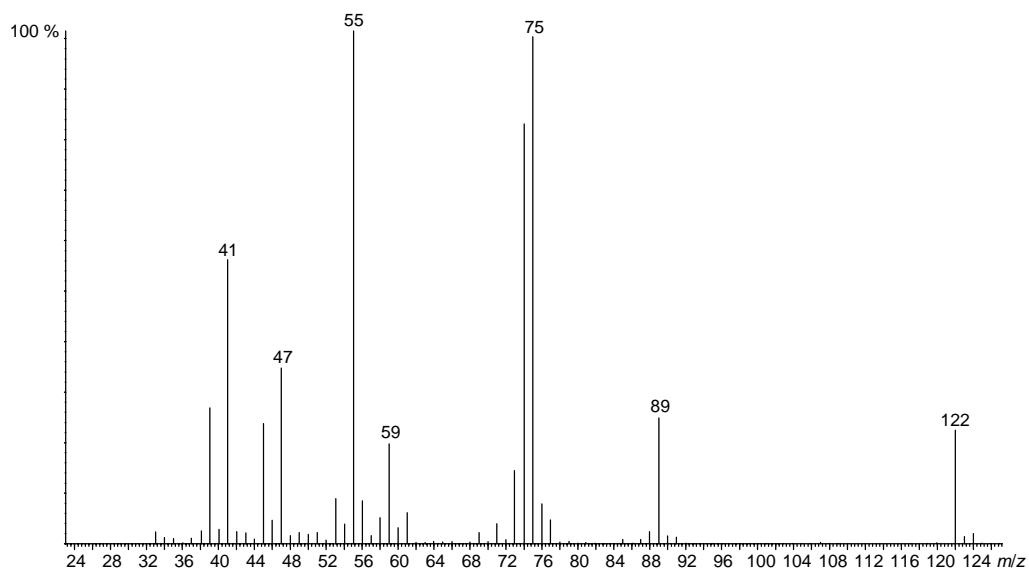
**Abb. 10-5:** Massenspektrum von 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (5).



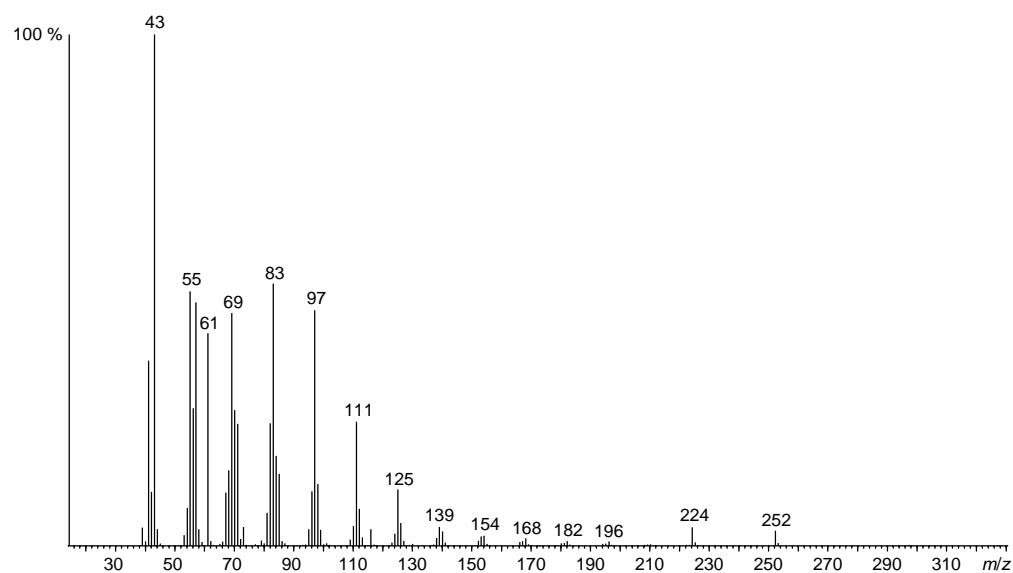
**Abb. 10-6:** Massenspektrum von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (6).



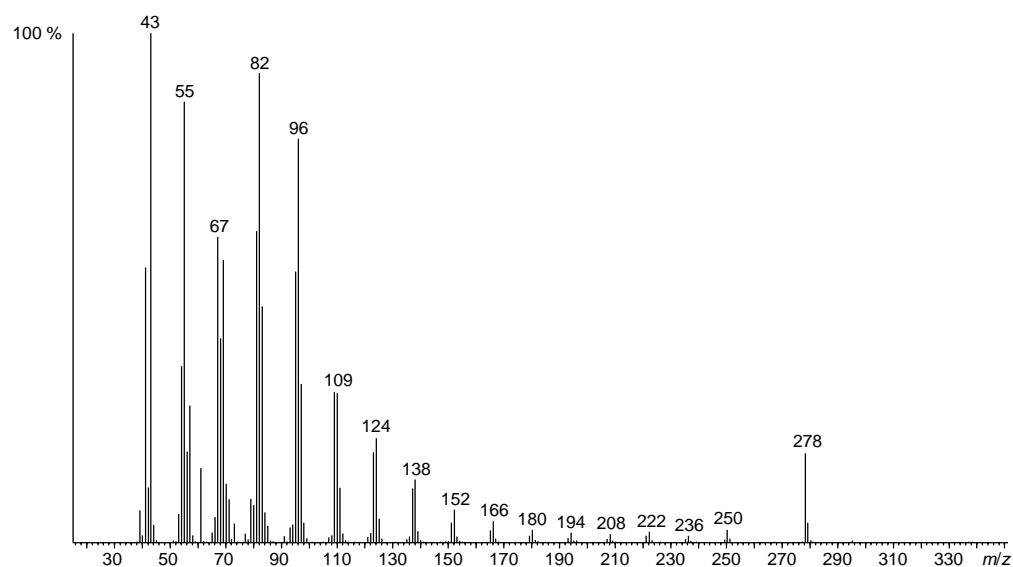
**Abb. 10-7:** Massenspektrum von 5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian (7).



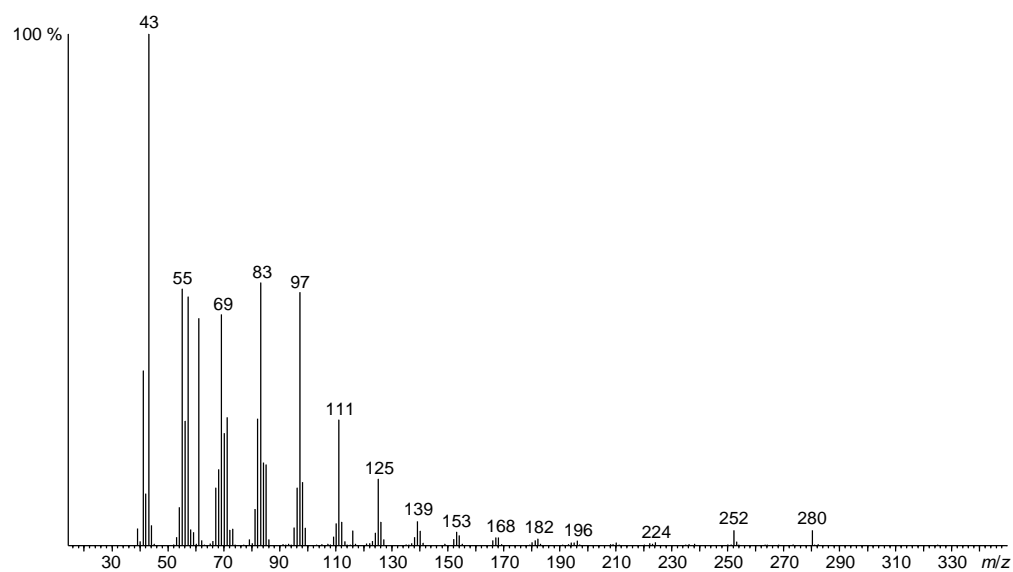
**Abb. 10-8:** Massenspektrum von 2,2-Dimethyl-1,2-propandithiol (8).



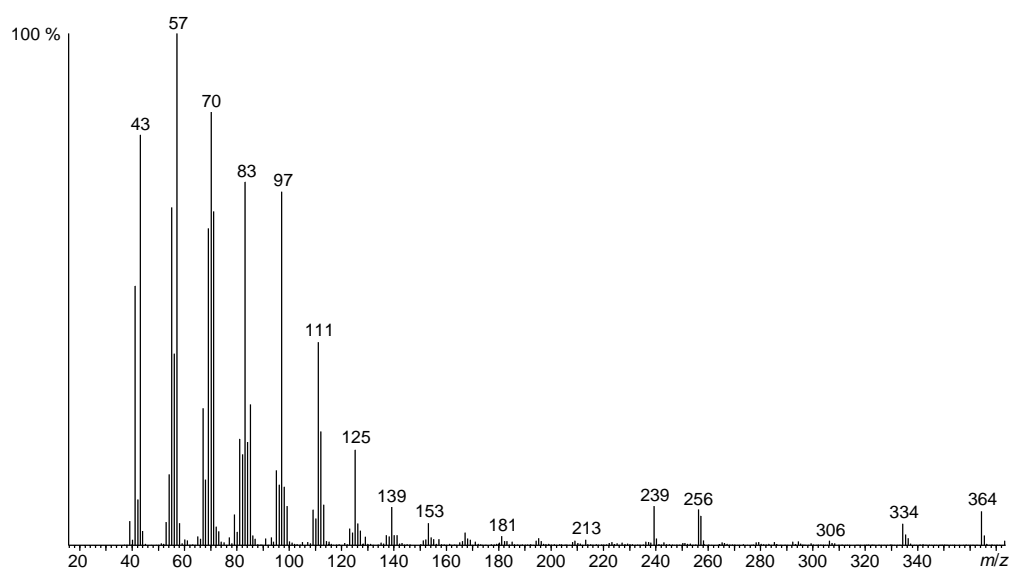
**Abb. 10-9:** Massenspektrum von Octadecylacetat (35).



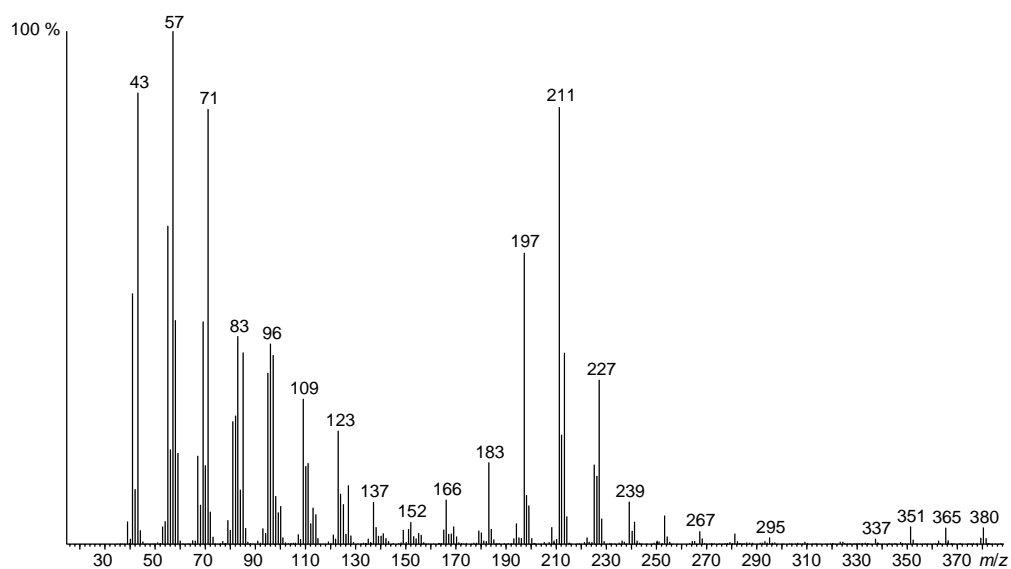
**Abb. 10-10:** Massenspektrum von (Z)-11-Icosenylacetat (36).



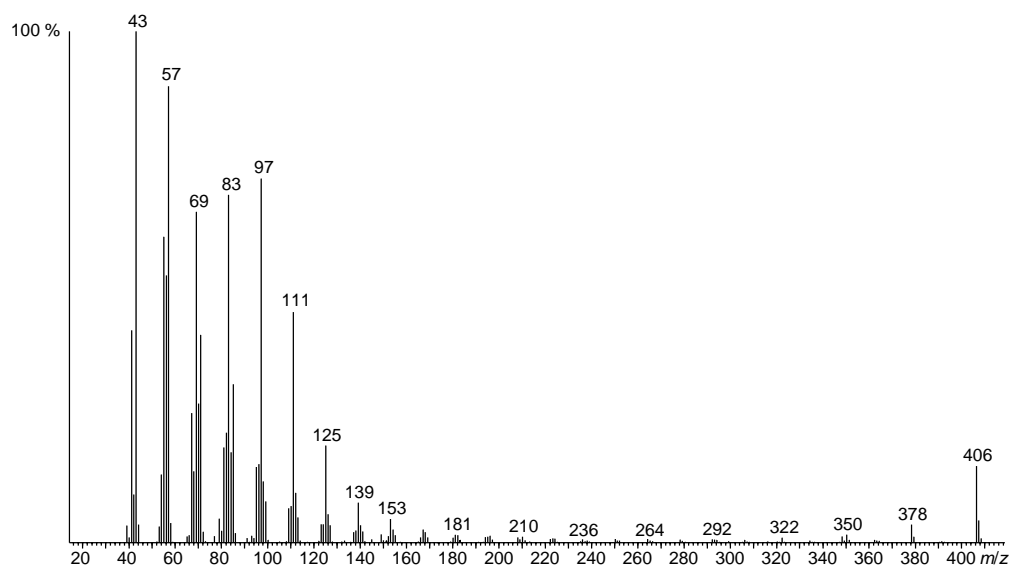
**Abb. 10-11:** Massenspektrum von Icosylacetat (37).



**Abb. 10-12:** Massenspektrum von 2,22-Dimethyl-12-tetracosen.

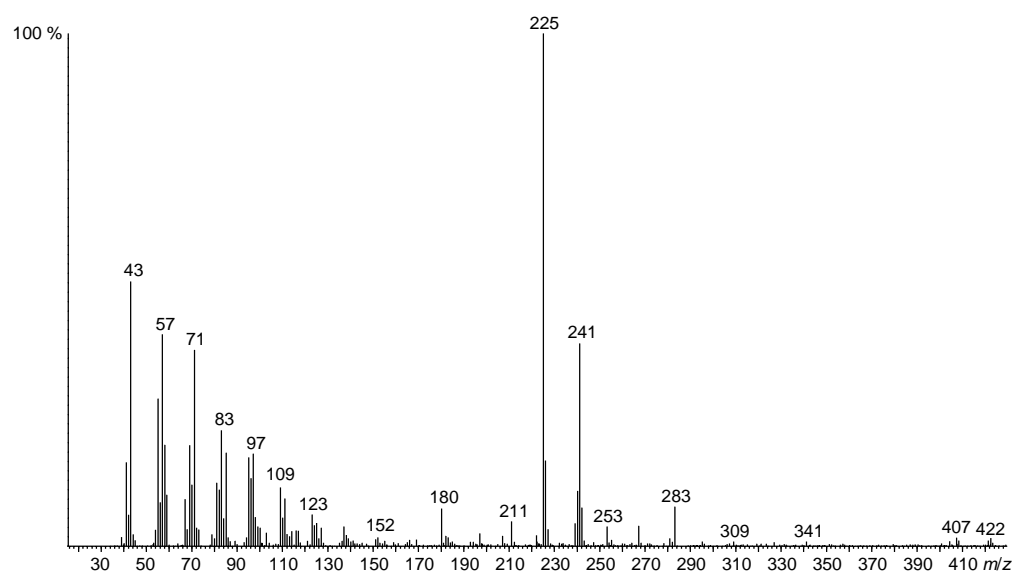


**Abb. 10-13:** Massenspektrum von 2,22-Dimethyl-12-tetracosanon.

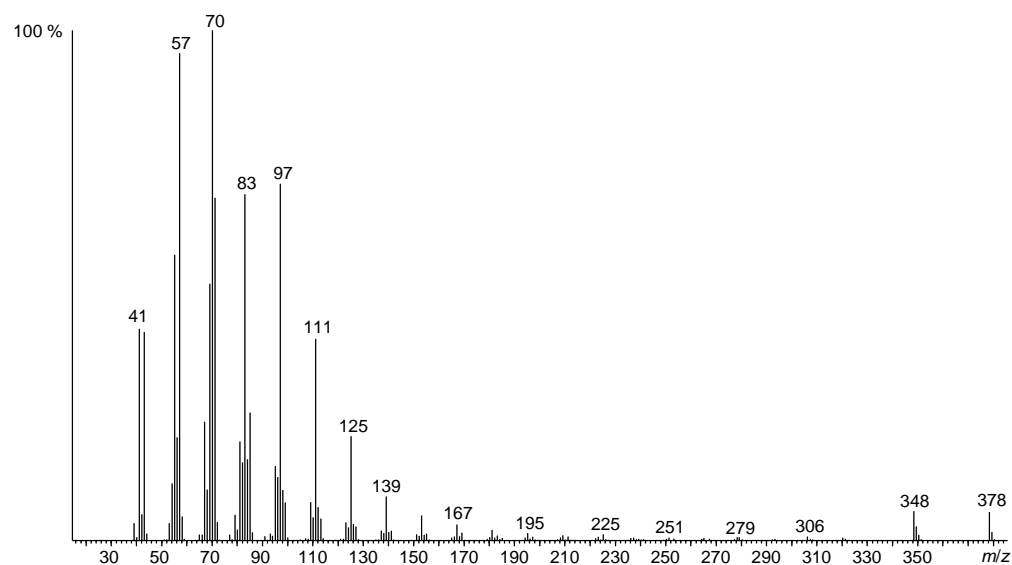


**Abb. 10-14:** Massenspektrum von 2,26-Dimethyl-13-heptacosen.

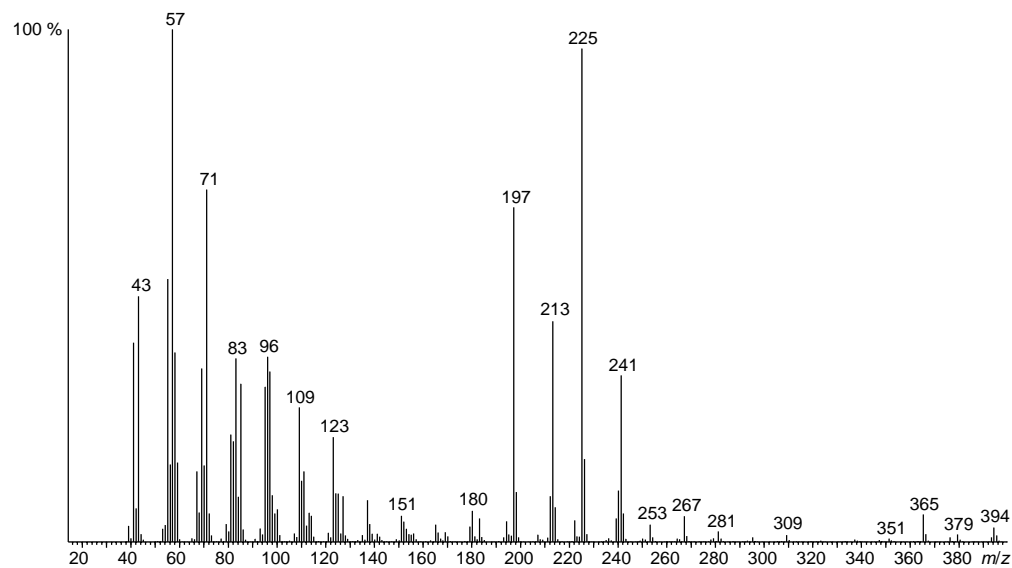




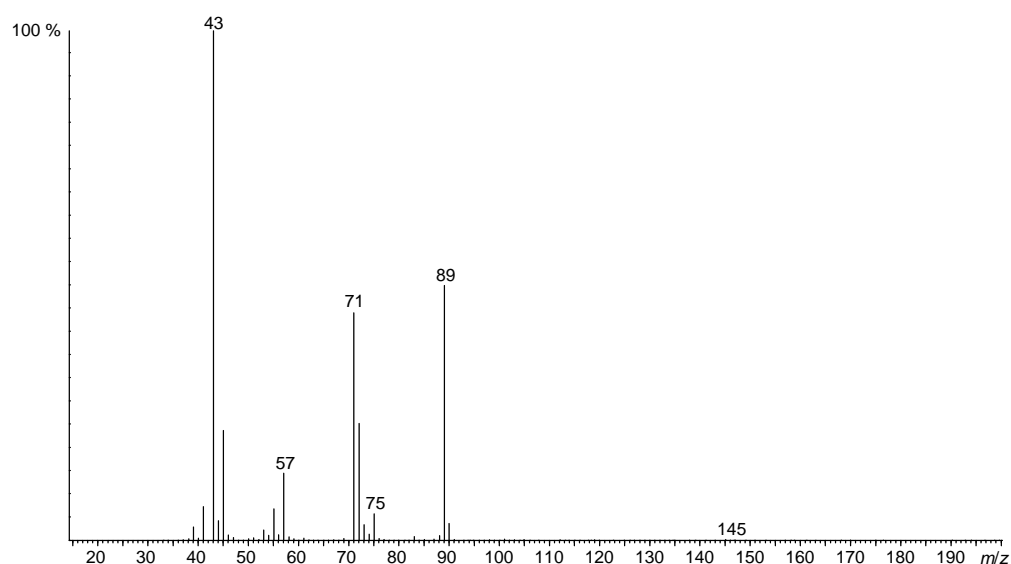
**Abb. 10-15:** Massenspektrum von 2,26-Dimethyl-14-heptacosanon.



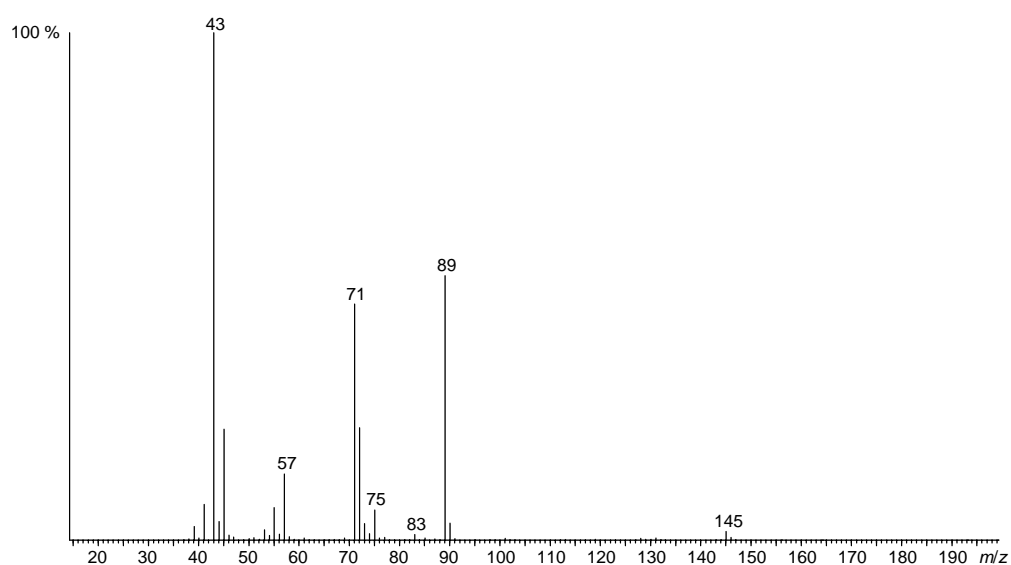
**Abb. 10-16:** Massenspektrum von 3,23-Dimethyl-12-pentacosen.



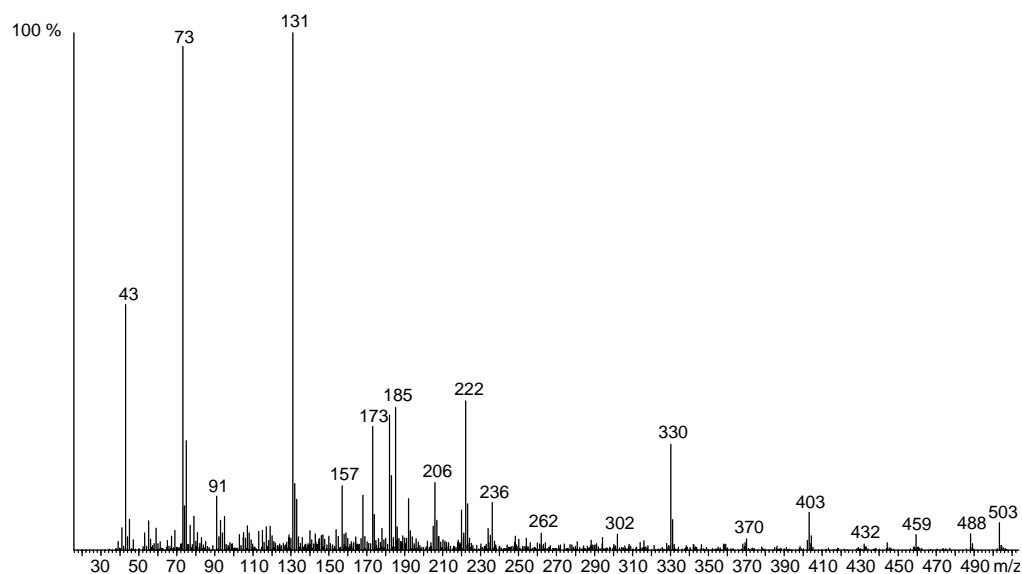
**Abb. 10-17:** Massenspektrum von 3,23-Dimethyl-12-pentacosanon.



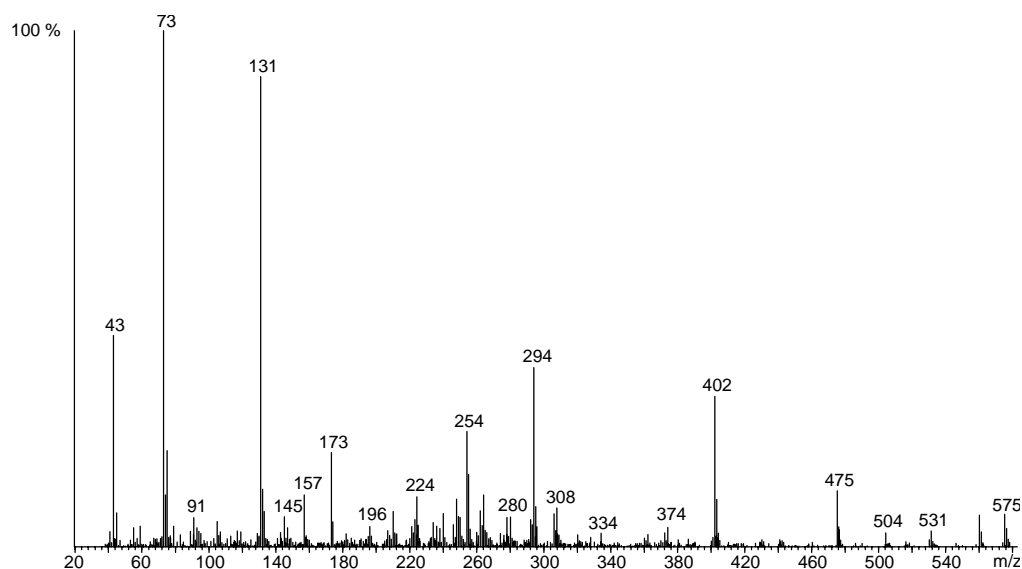
**Abb. 10-18:** Abspaltungsprodukt **126** des unbekannten Naturstoffes **124**.



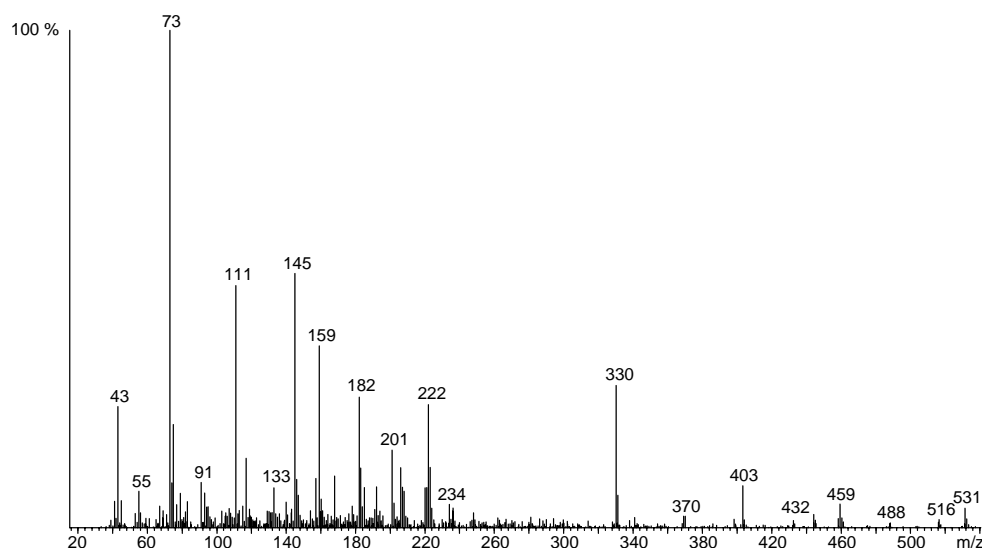
**Abb. 10-19:** Abspaltungsprodukt **126a** des unbekannten Naturstoffes **124a**.



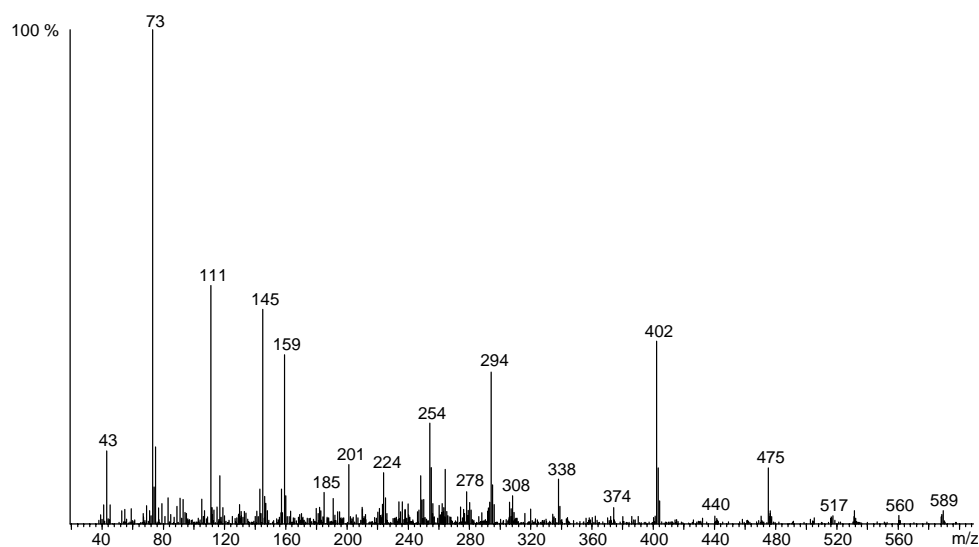
**Abb. 10-20:** Massenspektrum der unbekannten Verbindung **127a**.



**Abb. 10-21:** Massenspektrum der unbekannten Verbindung **127b**.



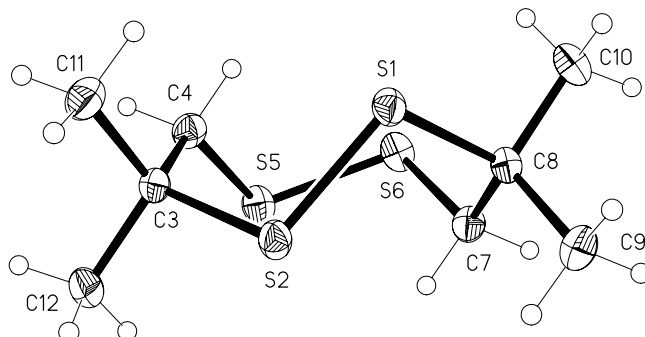
**Abb. 10-22:** Massenspektrum der unbekannten Verbindung **128a**.



**Abb. 10-23:** Massenspektrum der unbekannten Verbindung **128b** ( $M^+ = 604$  konnte am Gerät nicht gemessen werden).

## 10.3 Röntgenstrukturdaten

### 10.3.1 Datensatz von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (6)



**Abbildung 10-24:** Röntgenstruktur von 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathiocan (6).

**Tabelle A-2:** Kristalldaten und Strukturfeinheiten.

Empirische Formel	$C_8H_{16}S_4$	
Molekulargewicht	240.45 g/mol	
Temperatur	133(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Dimensionen der Zelleinheiten	$a = 9.7539(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.6992(11)$ Å	$\beta = 111.634(3)^\circ$
	$c = 12.0775(11)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1171.61(19)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Dichte	1.363 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.761 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	512	
Kristallgröße	0.35 x 0.30 x 0.22 mm <sup>3</sup>	
Thetabereich für die Datenermittlung	2.25 to 30.50°	
Indexbereich	$-13 \leq h \leq 13, -15 \leq k \leq 15, -17 \leq l \leq 17$	
Gesammelte Reflektionen	24409	
Unabhängige Reflektionen	3566 [R(int.) = 0.0203]	
Vervollständigung zu Theta = 30.50°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirisch von äquivalenten	
Max. und min. Transmission	0.8504 and 0.7603	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix der kleinsten Quadrate an F <sup>2</sup>	
Daten / Einspannung / Parameter	3566 / 0 / 113	
Anpassung an F <sup>2</sup>	1.075	
Größte Differenz Peak und Leerstelle	0.382 and -0.167 e.Å <sup>-3</sup>	
Abschließende R Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0188, wR2 = 0.0528	
R Indices (alle Daten)	R1 = 0.0210, wR2 = 0.0549	

**Tabelle A-3:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotropische Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).  $U(\text{äq.})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$  Tensors.

	x	y	z	$U(\text{äq.})$
S(1)	3302.5(2)	3746.8(2)	2237.9(2)	19.5(1)
S(2)	1103.4(2)	3939.4(2)	1901.2(2)	20.3(1)
C(3)	942.5(9)	3745.5(7)	3372.8(7)	18.0(1)
C(4)	2082.2(9)	4485.3(8)	4377.1(7)	20.8(1)
S(5)	2077.8(2)	6175.0(2)	4216.6(2)	23.1(1)
S(6)	3913.0(2)	6556.9(2)	3846.6(2)	22.9(1)
C(7)	3304.1(9)	6402.2(7)	2238.1(7)	20.3(1)
C(8)	3861.6(8)	5253.3(7)	1777.0(7)	17.4(1)
C(9)	3252.1(10)	5321.6(8)	414.6(7)	25.0(2)
C(10)	5546.6(9)	5170.9(9)	2264.9(8)	24.9(2)
C(11)	1151.6(10)	2363.4(8)	3721.4(8)	25.7(2)
C(12)	-641.2(9)	4156.0(9)	3147.4(8)	24.8(2)

**Tabelle A-4:** Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und Winkel [ $^\circ$ ].

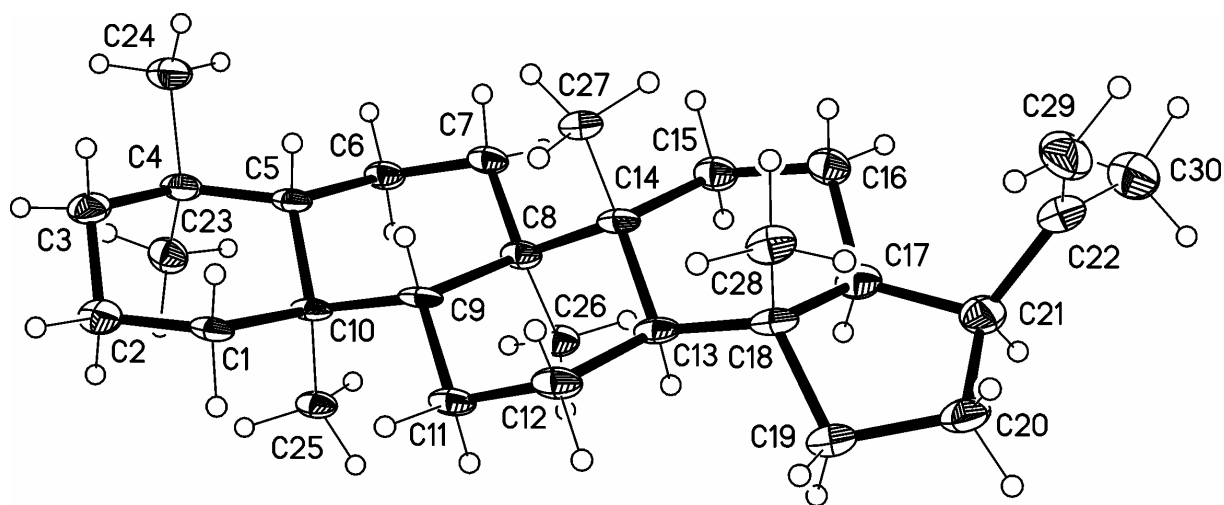
S(1)-C(8)	1.8518(8)	C(4)-C(3)-C(12)	112.54(7)
S(1)-S(2)	2.0410(3)	C(11)-C(3)-C(12)	110.46(7)
S(2)-C(3)	1.8527(8)	C(4)-C(3)-S(2)	114.14(5)
C(3)-C(4)	1.5295(11)	C(11)-C(3)-S(2)	108.80(5)
C(3)-C(11)	1.5304(11)	C(12)-C(3)-S(2)	103.54(5)
C(3)-C(12)	1.5307(11)	C(3)-C(4)-S(5)	117.23(5)
C(4)-S(5)	1.8180(9)	C(4)-S(5)-S(6)	104.76(3)
S(5)-S(6)	2.0398(3)	C(7)-S(6)-S(5)	104.39(3)
S(6)-C(7)	1.8175(8)	C(8)-C(7)-S(6)	116.25(6)
C(7)-C(8)	1.5298(11)	C(7)-C(8)-C(10)	112.43(6)
C(8)-C(10)	1.5304(11)	C(7)-C(8)-C(9)	107.67(7)
C(8)-C(9)	1.5313(11)	C(10)-C(8)-C(9)	110.66(7)
C(8)-S(1)-S(2)	104.87(3)	C(7)-C(8)-S(1)	113.98(5)
C(3)-S(2)-S(1)	104.60(3)	C(10)-C(8)-S(1)	103.16(5)
C(4)-C(3)-C(11)	107.32(6)	C(9)-C(8)-S(1)	108.90(5)

**Tabelle A-5:** Torsionswinkel [°].

---

C(8)-S(1)-S(2)-C(3)	-119.44(4)
S(1)-S(2)-C(3)-C(4)	46.12(6)
S(1)-S(2)-C(3)-C(11)	-73.69(6)
S(1)-S(2)-C(3)-C(12)	168.80(5)
C(11)-C(3)-C(4)-S(5)	-179.14(6)
C(12)-C(3)-C(4)-S(5)	-57.42(8)
S(2)-C(3)-C(4)-S(5)	60.21(7)
C(3)-C(4)-S(5)-S(6)	-107.13(6)
C(4)-S(5)-S(6)-C(7)	86.76(4)
S(5)-S(6)-C(7)-C(8)	-107.92(6)
S(6)-C(7)-C(8)-C(10)	-56.59(8)
S(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.74(5)
S(6)-C(7)-C(8)-S(1)	60.35(7)
S(2)-S(1)-C(8)-C(7)	47.08(6)
S(2)-S(1)-C(8)-C(10)	169.27(4)
S(2)-S(1)-C(8)-C(9)	-73.14(5)

---

10.3.2 Datensatz von  $\alpha$ -Neogammacer-22(29)-en (25)Abb. 10-25: Röntgenstruktur von  $\alpha$ -Neogammacer-22(29)-en (25).**Tabelle A-6:** Kristalldaten und Strukturfeinheiten.

Empirische Formel	$C_{30}H_{50}$	
Molekulargewicht	410.70	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	1.54184 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_12_12_1$	
Dimensionen der Zelleinheiten	$a = 7.1290(14)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 11.104(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 30.926(10)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2448.0(10)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Dichte	1.114 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.446 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	920	
Kristallgröße	0.35 x 0.10 x 0.02 mm <sup>3</sup>	
Thetabereich für die Datenermittlung	2.86 to 72.30°	
Indexbereich	$-8 \leq h \leq 7, -13 \leq k \leq 13, -36 \leq l \leq 37$	
Gesammelte Reflektionen	16279	
Unabhängige Reflektionen	2705 [R(int.) = 0.0688]	
Vervollständigung zu Theta = 67.50°	99.8 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirisch von äquivalenten	
Max. und min. Transmission	1.00000 and 0.70356	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix der kleinsten Quadrate an F <sup>2</sup>	
Daten / Einspannung / Parameter	2705 / 297 / 278	
Anpassung an F <sup>2</sup>	1.035	
Abschließende R Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0707, wR2 = 0.1678	
R Indices (alle Daten)	R1 = 0.0742, wR2 = 0.1696	
Größte Differenz Peak und Leerstelle	0.320 and -0.280 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabelle A-7:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotropische Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).  $U(\text{äq.})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$  Tensors.

	x	y	z	$U(\text{äq.})$
C(1)	266(5)	5263(3)	4982.7(13)	32.0(8)
C(2)	242(6)	5138(3)	5474.4(14)	38.6(9)
C(3)	1507(6)	4153(3)	5633.9(15)	41.8(10)
C(4)	3537(6)	4306(3)	5487.7(14)	39.0(9)
C(5)	3539(5)	4467(3)	4982.1(13)	32.5(8)
C(6)	5476(5)	4549(3)	4781.4(12)	33.4(8)
C(7)	5408(5)	4359(3)	4290.6(12)	32.3(8)
C(8)	4070(5)	5208(3)	4048.3(13)	29.5(8)
C(9)	2158(5)	5293(3)	4292.0(12)	28.5(8)
C(10)	2240(5)	5473(3)	4794.9(13)	29.4(8)
C(11)	824(5)	6162(3)	4058.5(13)	33.1(8)
C(12)	545(5)	5851(3)	3581.2(14)	36.9(9)
C(13)	2383(5)	5679(3)	3336.4(12)	29.2(8)
C(14)	3656(5)	4729(3)	3567.8(13)	29.2(7)
C(15)	5523(6)	4557(4)	3313.8(13)	37.1(9)
C(16)	5307(6)	4441(4)	2821.4(13)	37.8(9)
C(17)	4177(5)	5503(3)	2655.8(13)	35.6(9)
C(18)	2178(5)	5514(3)	2842.6(13)	33.1(8)
C(19)	1400(7)	6612(3)	2599.8(13)	41.1(10)
C(20)	2035(7)	6452(4)	2129.3(14)	48.5(11)
C(21)	4002(7)	5819(4)	2166.2(14)	44.4(10)
C(22)	4369(7)	4787(4)	1857.6(15)	49.7(11)
C(23)	4493(6)	5335(4)	5746.0(13)	40.4(9)
C(24)	4579(7)	3135(4)	5606.4(15)	47.2(11)
C(25)	2868(5)	6761(3)	4921.4(13)	31.6(8)
C(26)	5068(5)	6448(3)	4037.1(13)	33.1(8)
C(27)	2710(6)	3479(3)	3580.6(13)	34.5(9)
C(28)	970(6)	4426(4)	2718.5(13)	36.5(9)
C(29)	3110(9)	3922(4)	1750.4(16)	61.9(14)
C(30)	6249(8)	4742(5)	1680.8(17)	63.1(14)



**Tabelle A-8:** Bindungslängen [Å] und Winkel [°].

C(1)-C(2)	1.527(6)	C(3)-C(4)-C(24)	107.0(3)
C(1)-C(10)	1.541(5)	C(3)-C(4)-C(23)	110.3(3)
C(2)-C(3)	1.501(6)	C(24)-C(4)-C(23)	106.6(3)
C(3)-C(4)	1.525(6)	C(3)-C(4)-C(5)	107.9(3)
C(4)-C(24)	1.542(5)	C(24)-C(4)-C(5)	109.4(3)
C(4)-C(23)	1.551(6)	C(23)-C(4)-C(5)	115.3(3)
C(4)-C(5)	1.574(6)	C(6)-C(5)-C(10)	110.2(3)
C(5)-C(6)	1.517(5)	C(6)-C(5)-C(4)	114.5(3)
C(5)-C(10)	1.562(5)	C(10)-C(5)-C(4)	116.7(3)
C(6)-C(7)	1.533(5)	C(5)-C(6)-C(7)	111.6(3)
C(7)-C(8)	1.536(5)	C(6)-C(7)-C(8)	114.7(3)
C(8)-C(26)	1.550(5)	C(7)-C(8)-C(26)	105.7(3)
C(8)-C(9)	1.560(5)	C(7)-C(8)-C(9)	110.1(3)
C(8)-C(14)	1.606(5)	C(26)-C(8)-C(9)	111.0(3)
C(9)-C(11)	1.535(5)	C(7)-C(8)-C(14)	111.3(3)
C(9)-C(10)	1.569(5)	C(26)-C(8)-C(14)	111.0(3)
C(10)-C(25)	1.549(4)	C(9)-C(8)-C(14)	107.9(3)
C(11)-C(12)	1.529(6)	C(11)-C(9)-C(8)	110.6(3)
C(12)-C(13)	1.525(5)	C(11)-C(9)-C(10)	114.2(3)
C(13)-C(18)	1.545(5)	C(8)-C(9)-C(10)	117.0(3)
C(13)-C(14)	1.565(5)	C(1)-C(10)-C(25)	108.0(3)
C(14)-C(27)	1.543(5)	C(1)-C(10)-C(5)	107.1(3)
C(14)-C(15)	1.557(5)	C(25)-C(10)-C(5)	113.3(3)
C(15)-C(16)	1.536(5)	C(1)-C(10)-C(9)	108.7(3)
C(16)-C(17)	1.517(5)	C(25)-C(10)-C(9)	112.2(3)
C(17)-C(18)	1.538(5)	C(5)-C(10)-C(9)	107.4(3)
C(17)-C(21)	1.559(6)	C(12)-C(11)-C(9)	113.1(3)
C(18)-C(28)	1.533(5)	C(13)-C(12)-C(11)	113.3(3)
C(18)-C(19)	1.535(5)	C(12)-C(13)-C(18)	115.1(3)
C(19)-C(20)	1.534(6)	C(12)-C(13)-C(14)	110.8(3)
C(20)-C(21)	1.573(7)	C(18)-C(13)-C(14)	115.2(3)
C(21)-C(22)	1.514(6)	C(27)-C(14)-C(15)	106.1(3)
C(22)-C(29)	1.356(7)	C(27)-C(14)-C(13)	111.4(3)
C(22)-C(30)	1.448(7)	C(15)-C(14)-C(13)	110.3(3)
C(2)-C(1)-C(10)	113.5(3)	C(27)-C(14)-C(8)	110.7(3)
C(3)-C(2)-C(1)	112.7(3)	C(15)-C(14)-C(8)	110.5(3)
C(2)-C(3)-C(4)	113.0(3)	C(13)-C(14)-C(8)	107.8(3)

## Appendix

C(16)-C(15)-C(14)	115.1(3)	C(17)-C(18)-C(13)	106.5(3)
C(17)-C(16)-C(15)	108.8(3)	C(20)-C(19)-C(18)	105.4(3)
C(16)-C(17)-C(18)	111.8(3)	C(19)-C(20)-C(21)	104.2(3)
C(16)-C(17)-C(21)	123.0(3)	C(22)-C(21)-C(17)	115.4(3)
C(18)-C(17)-C(21)	106.8(3)	C(22)-C(21)-C(20)	116.5(4)
C(28)-C(18)-C(19)	107.5(3)	C(17)-C(21)-C(20)	104.0(3)
C(28)-C(18)-C(17)	114.9(3)	C(29)-C(22)-C(30)	119.7(5)
C(19)-C(18)-C(17)	99.1(3)	C(29)-C(22)-C(21)	125.2(5)
C(28)-C(18)-C(13)	113.2(3)	C(30)-C(22)-C(21)	115.1(4)
C(19)-C(18)-C(13)	115.0(3)		

**Tabelle A-9:** Torsionswinkel [°].

C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-56.3(4)	C(2)-C(1)-C(10)-C(5)	51.6(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	56.6(5)	C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	167.3(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(24)	-170.5(3)	C(6)-C(5)-C(10)-C(1)	175.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(23)	74.0(4)	C(4)-C(5)-C(10)-C(1)	-52.1(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-52.8(5)	C(6)-C(5)-C(10)-C(25)	-65.9(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-176.2(3)	C(4)-C(5)-C(10)-C(25)	66.8(4)
C(24)-C(4)-C(5)-C(6)	-60.1(4)	C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	58.6(4)
C(23)-C(4)-C(5)-C(6)	60.1(4)	C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-168.7(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	53.1(4)	C(11)-C(9)-C(10)-C(1)	60.5(4)
C(24)-C(4)-C(5)-C(10)	169.1(3)	C(8)-C(9)-C(10)-C(1)	-168.0(3)
C(23)-C(4)-C(5)-C(10)	-70.7(4)	C(11)-C(9)-C(10)-C(25)	-58.8(4)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-61.6(4)	C(8)-C(9)-C(10)-C(25)	72.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	164.5(3)	C(11)-C(9)-C(10)-C(5)	176.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	55.1(4)	C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-52.5(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(26)	74.9(4)	C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	54.1(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-45.0(4)	C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	-171.4(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(14)	-164.6(3)	C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-50.9(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	178.7(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(18)	-173.0(3)
C(26)-C(8)-C(9)-C(11)	62.0(4)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	53.9(4)
C(14)-C(8)-C(9)-C(11)	-59.7(3)	C(12)-C(13)-C(14)-C(27)	62.2(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	45.6(4)	C(18)-C(13)-C(14)-C(27)	-70.7(4)
C(26)-C(8)-C(9)-C(10)	-71.1(4)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	179.7(3)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	167.2(3)	C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	46.8(4)
C(2)-C(1)-C(10)-C(25)	-70.8(4)	C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-59.5(4)

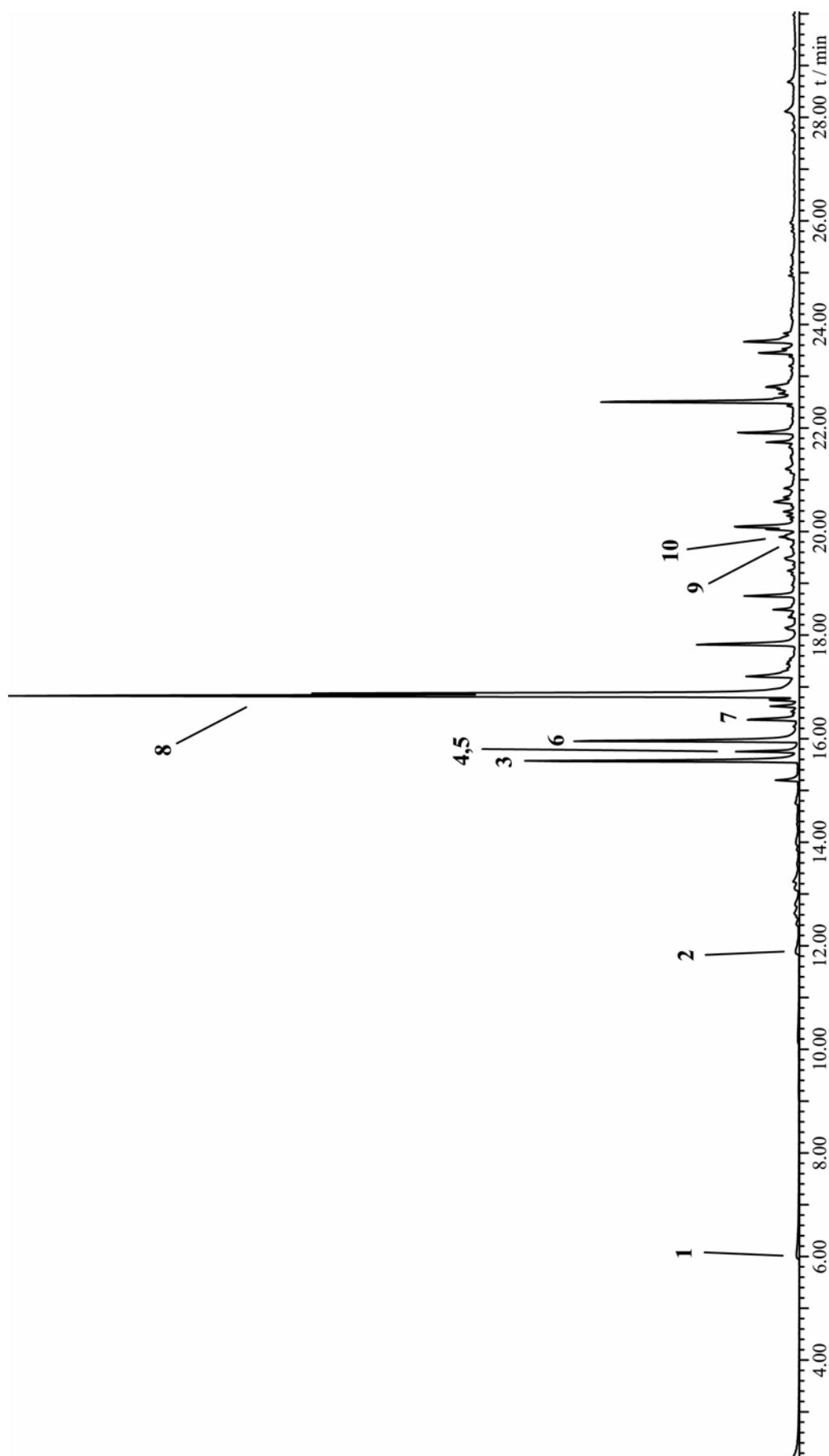
## Appendix

---

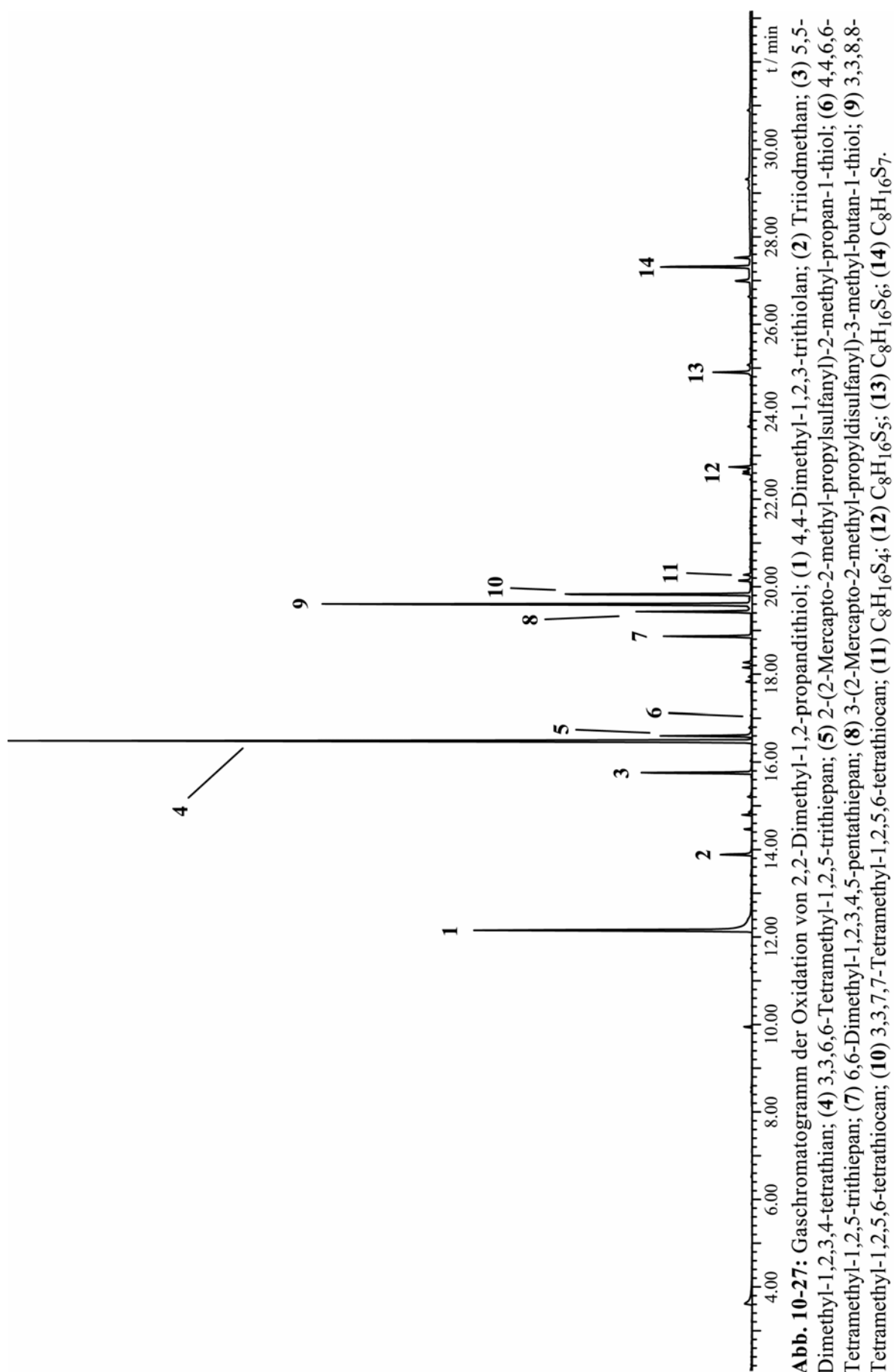
C(18)-C(13)-C(14)-C(8)	167.6(3)	C(21)-C(17)-C(18)-C(13)	-159.3(3)
C(7)-C(8)-C(14)-C(27)	61.1(4)	C(12)-C(13)-C(18)-C(28)	-59.1(4)
C(26)-C(8)-C(14)-C(27)	178.5(3)	C(14)-C(13)-C(18)-C(28)	71.8(4)
C(9)-C(8)-C(14)-C(27)	-59.8(4)	C(12)-C(13)-C(18)-C(19)	65.0(4)
C(7)-C(8)-C(14)-C(15)	-56.1(4)	C(14)-C(13)-C(18)-C(19)	-164.0(3)
C(26)-C(8)-C(14)-C(15)	61.3(4)	C(12)-C(13)-C(18)-C(17)	173.7(3)
C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	-177.0(3)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-55.4(4)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-176.8(3)	C(28)-C(18)-C(19)-C(20)	-74.7(4)
C(26)-C(8)-C(14)-C(13)	-59.4(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	45.1(4)
C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	62.3(3)	C(13)-C(18)-C(19)-C(20)	158.2(3)
C(27)-C(14)-C(15)-C(16)	75.9(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-33.7(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-44.8(4)	C(16)-C(17)-C(21)-C(22)	22.4(6)
C(8)-C(14)-C(15)-C(16)	-164.0(3)	C(18)-C(17)-C(21)-C(22)	-108.9(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	53.0(4)	C(16)-C(17)-C(21)-C(20)	151.3(4)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-62.9(4)	C(18)-C(17)-C(21)-C(20)	20.0(4)
C(15)-C(16)-C(17)-C(21)	167.9(4)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	136.3(4)
C(16)-C(17)-C(18)-C(28)	-62.7(4)	C(19)-C(20)-C(21)-C(17)	8.1(4)
C(21)-C(17)-C(18)-C(28)	74.5(4)	C(17)-C(21)-C(22)-C(29)	81.0(6)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-176.9(3)	C(20)-C(21)-C(22)-C(29)	-41.4(6)
C(21)-C(17)-C(18)-C(19)	-39.7(4)	C(17)-C(21)-C(22)-C(30)	-97.2(5)
C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	63.5(4)		
C(20)-C(21)-C(22)-C(30)	-140.3(4)		

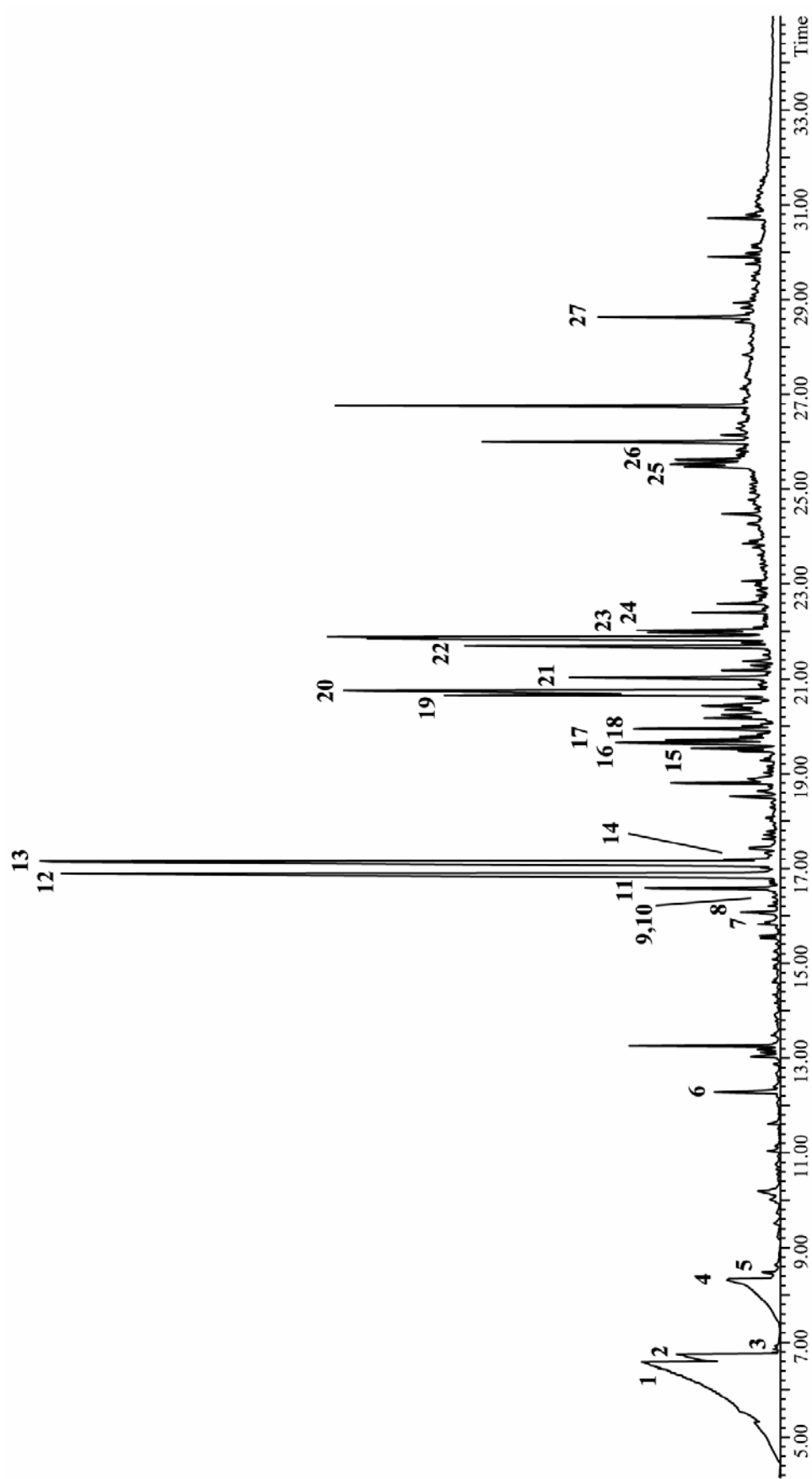
---

## 10.4 Gaschromatogramme

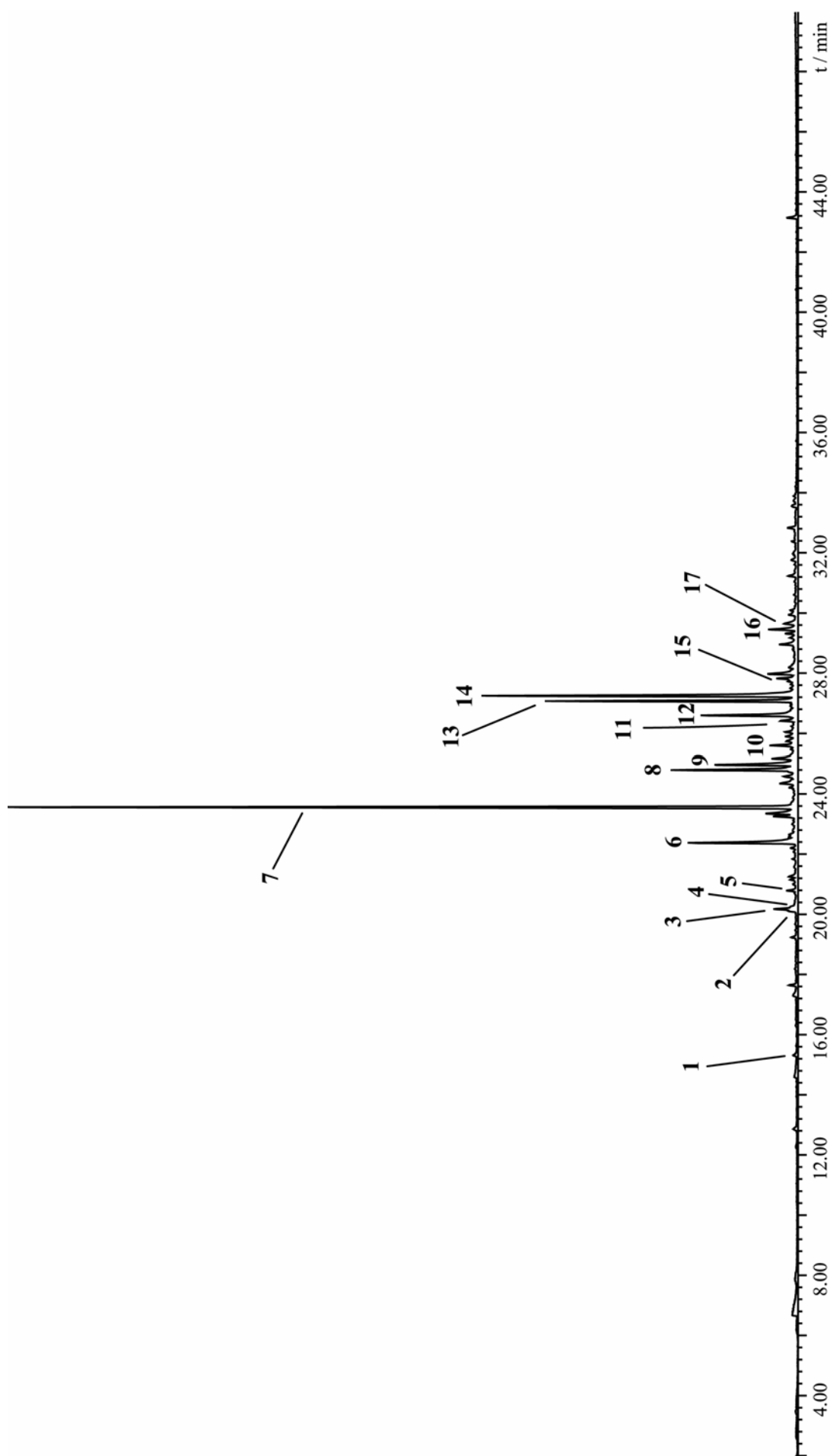


**Abb. 10-26:** Gaschromatogramm der Luftoxidation von 2,2-Dimethyl-1,2-propandithiol nach 3 Monaten; (1) 2,2-Dimethyl-1,2-propandithiol; (2) 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan; (3) 1-(2-Mercapto-2-methyl-propylsulfanyl)-2-methyl-propan-2-thiol; (4) 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5,5-trithiepan; (5) 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,5-trithiepan; (6) 2-(2-Mercapto-2-methyl-propylsulfanyl)-2-methyl-propan-1-thiol; (7) 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5,5-trithiepan; (8) 2-(2-Mercapto-1,1-dimethyl-ethylsulfanyl)-2-methyl-propan-1-thiol; (9) 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathioan; (10) 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathioan.





**Abb. 10-28:** Gaschromatogramm von BIO137. (1) 3-Methylbutansäure; (2) 2-Methyl-1,2-propanedithiol; (4) 3-Methylbutensäure; (5) 2-Methylbutensäure; (6) 4,4-Dimethyl-1,2,3-trithiolan; (7) 5,5-Dimethyl-1,2,3,4-tetrathian; (8) 6,10-Dimethyl-5,9-undecandien-2-on; (9) 3-Tridecanon; (10) 3-Tridecanol; (11) 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan; 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan; (12) *N*-(2-Phenylethyl)-formamid; (13) *N*-(2-Phenylethyl)-acetamid; (14) 4,4,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan; (15) 2,2-Dimethyl-*N*-phenylethylpropionamid; (16) 3,3,8,8-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathioan; (17) 3,3,7,7-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrathioan; (18) Pentadecansäuremethylester; (19) Pentadecansäureethylester; (20) cyc (Pro-Val); (21) cyc (Pro-Val); (22) cyc (Ile-Pro); (23) cyc (Leu-Pro); (24) cyc (Leu-Pro); (25) 9-Octadecenamid; (26) 3-Benzyl-1,4-diaza-2,5-dioxobicyclo-[4.3.0]-nonan; (27) Bis-2-ethylhexyl-decandisäurediester.



**Abb. 10-29:** Gaschromatogramm der SPME-Untersuchung von BIO138. (1) Dodecan; (2) 2-Dodecanon; (3) 3-Dodecanon; (4) 2-Ethyl-1-decanol; (5) Tetradecan; (6) 3-Tridecanon; (7) Di-(t-butyl)-4-methylphenol (Artefakt); (8) 3-Tetradecan; (9) 2-Tetradecan; (10) Hexadecan; (11) 2-Methyl-3-tetradecanol; (12) 3-Pentadecanol; (13) 2-Methyl-2-tetradecanol; (14) 3-Pentadecanol; (15) Heptadecan; (16) 3-Hexadecanol; (17) 2-Hexadecanol.

## 10.5 Datensätze der Konformationsanalyse von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (4)

**Tabelle A-10:** B3LYP 6-311G(d,p) optimierte, kartesische Koordinaten, der Konformationsstudie von 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,5-trithiepan (4).

### twist-chair I

C	-1.90802400	-0.47271400	0.13997600	C	1.57195300	1.17923700	-0.51114600
C	-0.67874400	-1.12916400	0.79230000	C	2.01635100	-0.18852100	0.03349000
H	-0.32709100	-0.51835700	1.62208200	H	2.37363100	1.90587900	-0.33474300
H	1.39384000	1.12521200	-1.58477200	H	-1.00079300	-2.08405000	1.21803800
S	0.09035800	1.9766320	0.24267900	S	-1.46703100	1.08529800	-0.81693100
C	-2.91402000	-0.12177500	1.24546100	H	-3.82014800	0.31572000	0.82192500
H	-3.19752300	-1.02145400	1.80352700	H	-2.48880500	0.59619000	1.95066300
C	-2.54822800	-1.38418700	-0.91541900	H	-2.95168000	-2.28047300	-0.43279900
H	-3.37620500	-0.88111500	-1.42261300	H	-1.81840300	-1.68950000	-1.66686800
C	2.40353500	-0.11463100	1.51393400	H	2.73492400	-1.08977900	1.87473200
H	3.22510600	0.59878800	1.64439000	H	1.57888000	0.22605100	2.14168000
C	3.22911700	-0.65099100	-0.79636100	H	4.04346800	0.07342400	-0.69897500
H	3.59285600	-1.61926400	-0.44567600	H	2.97765900	-0.74109000	-1.85590700
S	0.75346300	-1.53816300	-0.27875300				

### boat TS1

C	1.90287900	-0.46729500	-0.12477300	C	-1.61251600	1.32812300	-0.20781100
C	0.74144400	-1.01040600	-0.97750300	C	-2.01925200	-0.16420200	0.00889100
H	0.45312900	-0.28309900	-1.73484200	H	-2.00718800	1.66671900	-1.16926300
H	-2.10960400	1.91387700	0.56532400	H	1.08634100	-1.90375200	-1.50702300
S	0.11250100	2.00795700	-0.31914700	S	1.29208800	0.91527300	0.99072800
C	3.00263600	0.05660100	-1.05648300	H	3.85673400	0.42219400	-0.48303900
H	3.35130800	-0.74558400	-1.71659700	H	2.63509600	0.87344000	-1.68178200
C	2.45773300	-1.52223300	0.83964300	H	2.91511700	-2.33767900	0.26999200
H	3.23056100	-1.09470000	1.48428200	H	1.66979800	-1.93740500	1.46977500
C	-3.09372900	-0.50742100	-1.03961800	H	-3.48739600	-1.51248800	-0.87627400
H	-3.92753900	0.20186400	-0.97913900	H	-2.68111200	-0.46744700	-2.05038200
C	-2.60738800	-0.31486100	1.42508800	H	-3.49136800	0.32247800	1.53235200
H	-2.91466400	-1.34634000	1.61541300	H	-1.87484300	-0.03199800	2.18256300
S	-0.73804000	-1.55635000	-0.05445400				

### twist boat

C	1.87944400	-0.44305500	-0.10366700	C	-1.49252700	1.02936200	-0.79544200
C	0.75856400	-1.08793100	-0.94155100	C	-1.93929400	-0.17570400	0.04143300
H	0.48163500	-0.42843100	-1.76379200	H	-1.35224300	0.72564500	-1.83384200
H	-2.30312500	1.76372500	-0.77431800	H	1.14922700	-2.00214000	-1.39968200
S	0.00161500	2.05107800	-0.33817600	S	1.17647200	0.91937900	0.96176100
C	2.95735900	0.10482200	-1.04605300	H	3.79403800	0.51605600	-0.47796600
H	3.34063000	-0.69498400	-1.68966500	H	2.55721600	0.89383500	-1.68668000
C	2.47788500	-1.43493100	0.90244400	H	2.98334800	-2.24157100	0.36175300
H	3.21901100	-0.94887800	1.54233400	H	1.70404900	-1.87336600	1.53440800
C	-3.26006300	-0.68433600	-0.57269700	H	-3.58154200	-1.60369800	-0.07789200
H	-4.05052900	0.06227800	-0.44204000	H	-3.14970000	-0.89892700	-1.63727800
C	-2.17549500	0.17482500	1.51636100	H	-2.90402600	0.98991800	1.58974700
H	-2.58216300	-0.68941000	2.04676500	H	-1.26050800	0.48007100	2.01760900
S	-0.75812100	-1.65473500	-0.08073700				



**boat TS2**

C	-1.90384800	-0.50462200	0.14056400	C	1.37214300	0.85133300	0.91521900
C	-0.65741800	-1.37731000	0.38668300	C	1.99263000	-0.30530800	0.10759700
H	-0.24916200	-1.19124500	1.37918700	H	0.82177400	0.48923800	1.78360500
H	2.18827000	1.46709700	1.31146400	H	-0.99750000	-2.41652400	0.39035800
S	0.36927900	2.08737300	0.02503900	S	-1.61277700	1.29519100	-0.36500300
C	-2.75176200	-0.50219700	1.42290700	H	-3.68212800	0.04891500	1.27549800
H	-3.00666800	-1.52995400	1.70757200	H	-2.21464100	-0.03651400	2.25157100
C	-2.71338800	-1.06190700	-1.04113400	H	-3.09406700	-2.05754000	-0.78619400
H	-3.57190100	-0.42609500	-1.27114000	H	-2.09524700	-1.13509600	-1.93697800
C	2.73441300	-1.22981800	1.08691800	H	3.22473300	-2.04234500	0.54837900
H	3.49990300	-0.67069900	1.63730200	H	2.05418500	-1.67407300	1.81820900
C	2.95379500	0.21763800	-0.96643000	H	3.80570700	0.71585300	-0.49165400
H	3.34303100	-0.60419400	-1.57259400	H	2.45557100	0.93015200	-1.62454200
S	0.70342000	-1.28217900	-0.83091000				

**chair**

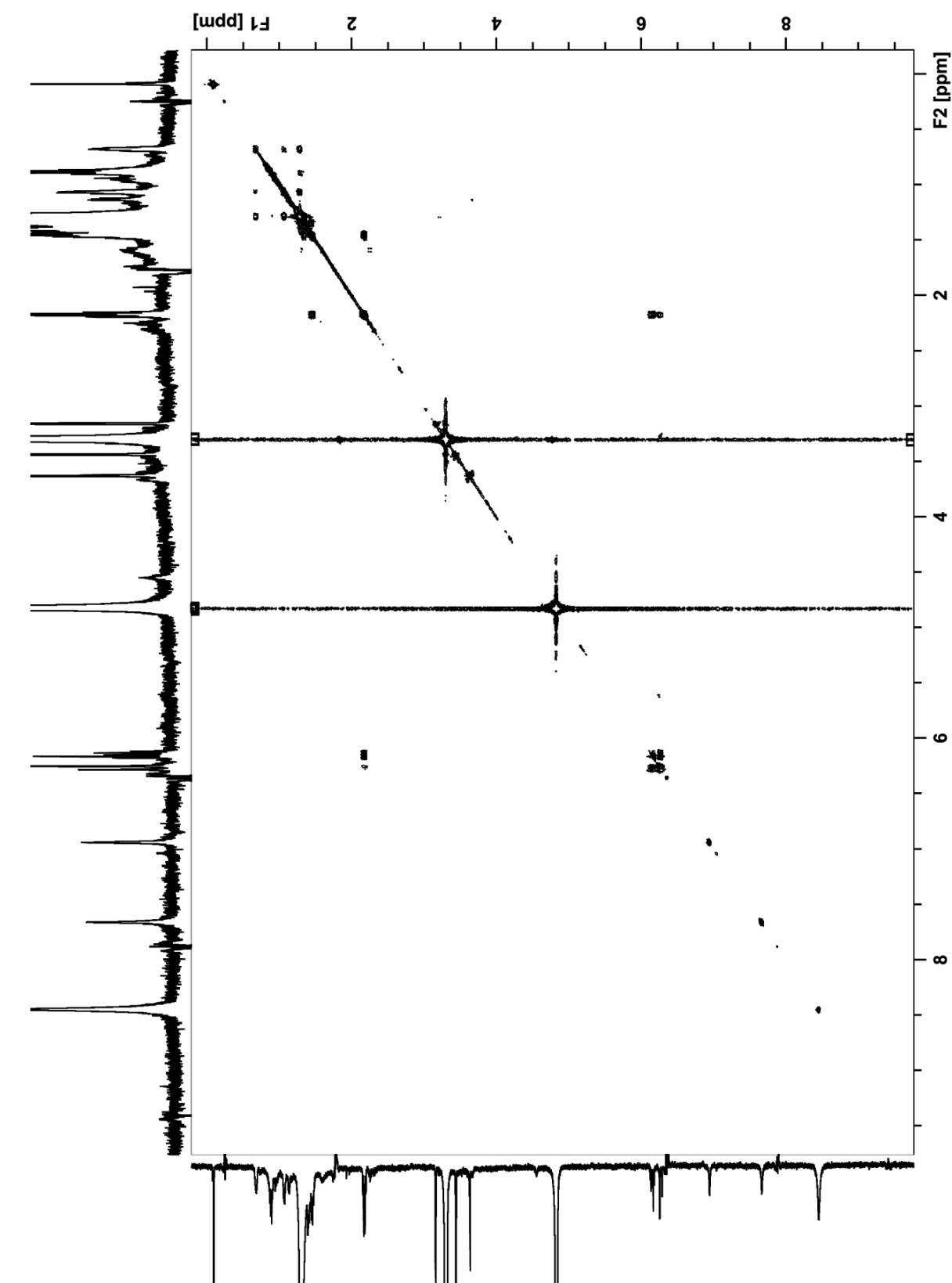
C	1.87842100	-0.52214000	0.00345600	C	-1.37725300	1.12708900	-0.65141100
C	0.69334200	-1.40096900	-0.46672400	C	-2.02504700	-0.18365700	-0.16124500
H	0.43935900	-1.18148000	-1.50505500	H	-0.90197000	0.99362400	-1.62336600
H	-2.17032600	1.87137800	-0.77787400	H	1.02588300	-2.44343400	-0.43916100
S	-0.11743000	1.90263900	0.44037100	S	1.64953800	1.27246700	-0.48129600
C	3.12221800	-0.93227300	-0.80777600	H	3.97685900	-0.29491900	-0.56850800
H	3.39387100	-1.96308600	-0.56083200	H	2.94130700	-0.87547900	-1.88416700
C	2.14742700	-0.64735900	1.50259900	H	2.27997200	-1.70070700	1.77496900
H	3.05481500	-0.10353000	1.77243300	H	1.31580900	-0.25445300	2.08721700
C	-2.77844900	-0.81439900	-1.34359000	H	-3.32528400	-1.70267000	-1.02277500
H	-3.49720700	-0.10136300	-1.76401000	H	-2.09267300	-1.10915500	-2.14176900
C	-2.99212700	0.10022100	0.99880900	H	-3.82081000	0.72226900	0.64552700
H	-3.41468300	-0.82598500	1.39634100	H	-2.48588300	0.62153300	1.81366000
S	-0.82774700	-1.42583200	0.56296800				

**twist-boat TS3**

S	-0.95647700	-1.63996100	-0.46074500	C	-1.94942100	-0.13415000	0.08198700
S	1.56752700	1.08369700	-0.77872800	S	-0.04059300	2.03690000	0.13138500
C	-1.50422000	1.18531500	-0.56973100	H	-2.30539800	1.92175200	-0.43290100
H	-1.34614700	1.05350700	-1.64007200	C	1.76211800	-0.29428800	1.69243700
H	2.49653300	0.44806000	2.01134100	H	0.78243300	0.04488600	2.01841600
H	1.98128500	-1.23849300	2.20138600	C	3.27524000	-0.90185700	-0.20779500
H	3.99039400	-0.17398600	0.17964600	H	3.51748000	-1.88101100	0.21589800
H	3.40013100	-0.96535300	-1.29197500	C	-2.09077300	-0.03496200	1.60388400
H	-2.79119200	0.76883600	1.85971100	H	-2.47939100	-0.97079000	2.00813400
H	-1.14739300	0.18709500	2.09690300	C	-3.32792200	-0.48962900	-0.52079800
H	-4.06214100	0.25826400	-0.20631200	H	-3.29621200	-0.51030500	-1.61169200
H	-3.67095200	-1.46525100	-0.16894200	C	1.83374800	-0.50524100	0.18143700
C	0.91435100	-1.62631500	-0.33154200	H	1.20187300	-1.84552400	-1.36024400
H	1.12266400	-2.51510000	0.27081800				

**twist-chair II**

C	1.90791200	-0.47263100	0.14030100	C	0.67860300	-1.13091800	0.79068300
S	-0.75338000	-1.53781100	-0.28141100	C	-2.01609100	-0.18867900	0.03386800
H	1.00074300	-2.08667800	1.21439900	H	0.32654400	-0.52208600	1.62172200
S	1.46619900	1.08457100	-0.81771600	S	-0.09032300	1.97688600	0.24226500
C	-1.57277100	1.17968900	-0.51007300	H	-2.37431400	1.90600400	-0.33171400
H	-1.39628700	1.12684300	-1.58401500	C	2.91143100	-0.12012700	1.24749400
H	3.81738100	0.31934900	0.82566700	H	2.48362100	0.59660600	1.95237300
H	3.19580700	-1.01950400	1.80562500	C	2.55131600	-1.38310700	-0.91395500
H	3.37964200	-0.87883400	-1.41938500	H	2.95496500	-2.27898100	-0.43075700
H	1.82341900	-1.68922000	-1.66694800	C	-2.40097700	-0.11649100	1.51498700
H	-3.22181600	0.59732400	1.64776300	H	-2.73250900	-1.09192300	1.87489200
H	-1.57512700	0.22265600	2.14198100	C	-3.23010400	-0.65034500	-0.79458800
H	-4.04502300	0.07291200	-0.69341600	H	-2.98088700	-0.73719600	-1.85492200
H	-3.59201600	-1.61996100	-0.44577300				

10.6 H,H-COSY der unbekannten Imidazolkomponente aus *Stigmatella aurantiaca***Abb. 10-30:** H,H-COSY der unbekannten Imidazolkomponente aus *Stigmatella aurantiaca*.